

**Untersuchungen zur Regulation der Glukoneogenese
der menschlichen Leber:
Bedeutung eines erhöhten Laktatangebots**

Wolfgang Bogner

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551923_0079

Aus der III. Medizinischen Abteilung des
Krankenhauses München Schwabing und der
Forschergruppe Diabetes (Leiter: Prof.Dr.H. Mehnert)

Untersuchungen zur Regulation der Glukoneogenese der menschlichen Leber:
Bedeutung eines erhöhten Laktatangebots

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang Bogner
aus
München

1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter.....Priv.Doiz.Dr.med.G. Dietze

Mitberichterstatter.....Prof.Dr.med.H. Mehnert

Dekan.....Prof.Dr.med.W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung.... 15. 4. 1975



Herrn Prof. Dr. med. H. Mehnert danke ich für die
Annahme der Arbeit und die freundliche Übernahme
des Koreferates.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. G. Dietze möchte ich für
die freundliche Überlassung des Themas, die mir
jederzeit tatkräftige Unterstützung bei der Durch-
führung der Arbeit, sowie die Übernahme des Referates
danken.

Herrn Prof. Dr. med. H. Mehnert danke ich für die
Annahme der Arbeit und die freundliche Übernahme
des Koreferates.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. G. Dietze möchte ich für
die freundliche Überlassung des Themas, die mir
jederzeit tatkräftige Unterstützung bei der Durch-
führung der Arbeit, sowie die Übernahme des Referates
danken.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I Einleitung	1
II Methodik	3
1. Untersuchungsgut und Vorbereitung	3
2. Katheterisation bzw. Punktion der Gefäße	5
a) Lebervenenkatheterisation	5
b) Punktion der Arteria femoralis	5
3. Blutgewinnung und Versuchsablauf	5
4. Messung der Leberdurchblutung	6
5. Substratanalysen	9
a) Aufbereitung der Blutproben	9
b) Bestimmungen im Serum	9
Freie Fettsäuren	9
Pyruvat	10
Alanin	10
β -Hydroxybutyrat	10
Azetazetat	10
Glyzerin	11
Glukose	11
Laktat	11
6. Mathematische und statistische Methoden	12
III Ergebnisse	13
1. Glukose	13
2. Laktat	13
3. Pyruvat	20
4. Glyzerin	20
5. Alanin	20
6. Freie Fettsäuren	21
7. β -Hydroxybutyrat	21
8. Azetazetat	22
9. Glukoneogenese- und Glykogenolyserate	22
10. Substratquotienten Laktat/Pyruvat und β -Hydroxybutyrat/ Azetazetat	26
IV Diskussion	27

V	Zusammenfassung	32
VI	Einzelwerte (Tab. I - XVI)	34
VII	Literaturverzeichnis	51

I EINLEITUNG

Die Entwicklung von Stoffwechselmechanismen während der Evolution ermöglichte es dem Menschen, längere Hungerperioden zu überleben. Einer der wichtigsten Mechanismen betrifft die Regulation des Blutglukosespiegels innerhalb enger Grenzen (11, 21), da lebenswichtige Gewebe, wie das Gehirn, auf einen konstanten Antransport von energetisch verwertbaren Substraten angewiesen sind. Wichtigstes Glied in der Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase ist die Glukoneogenese, d.h. der Umbau der von peripheren Organen gelieferten C_3 -Körper Laktat, Pyruvat, Aminosäuren und Glyzerin in den C_6 -Körper Glukose. Diese Fähigkeit zur Zuckerneubildung besitzen nur Leber und Niere, wobei die Niere eine untergeordnete Rolle spielt (10).

Über die Regulation der Glukoneogenese ist bisher vorwiegend am Tier gearbeitet worden (14, 35, 46). So konnte EXTON zeigen, daß bei der perfundierten Rattenleber ein Substratgemisch in physiologischen Konzentrationen die gleiche Glukoneogeneserate erzielte, wie das einzelne Substrat bei äquimolarem Angebot (19). Dies bedeutet, daß die Zuckerneubildung vom prähepatischen Substratspiegel abhängig ist. Teleologisch ist dies verständlich, da anderenfalls das bei Muskelarbeit anfallende Laktat zwangsläufig eine Azidose zur Folge hätte und der vermehrte Energiebedarf des Muskels zu einer Hypoglykämie führen würde. Da sich bei den Untersuchungen am Tier sehr große Speziesunterschiede ergaben (11, 60), war es nicht möglich die erhobenen Daten ungeprüft auf die metabolischen Bedingungen der menschlichen Leber zu übertragen. In vivo-Untersuchungen scheiterten bis jetzt meist an der Methodik: Weniger invasive Techniken, wie z.B. die Isotopenverdünnungsmethode, ließen keine Aussagen über Produktions- bzw. Utilisationsraten der Leber zu (36, 37, 38). Aufwendigere Vorgehen zur Messung von Bilanzen mit Hilfe der Kathetertechnik wurden bisher selten und nur für einzelne Substrate durchgeführt (1, 7, 64). Da aus methodischen Gründen nur das arterielle Substratangebot Berücksichtigung fand, galten die gemessenen Stoffwechselraten ausschließlich für das Splanchnikusgebiet. Zudem stammten die registrierten Bilanzen von extrem adipösen Patienten und Herzkranken (1, 7), sodaß die Ergebnisse nicht als Normalwerte für den Stoffwechselgesunden gelten konnten. Auch die wenigen Messungen von porto-lebervenenösen Differenzen vereinzelter Substrate während Vollnarkose und operativem Stress erlaubten keine Aussage über den normalen Substratstoffwechsel der menschlichen Leber (23, 24). Erst die Sondierung der Pfortader über die Umbilikalvene mit Hilfe eines Langzeitkatheters (16) eröffnete die Möglichkeit, porto-lebervenenöse Substratdifferenzen auch unter physiologischen Bedingungen zu gewinnen.

Ein weiteres Problem stellte die Messung der Leberdurchblutung dar, da die üblichen Farbstoffclearancemethoden nach TYGSTRUP nicht unabhängig von Änderungen des Stoffwechsels sind. Erst die Einführung der ¹³³Xenon-Inhalationstechnik zur Messung der Leberdurchblutung (12, 16), ließ die Registrierung von Bilanzen an der menschlichen Leber unter physiologischen Bedingungen möglich erscheinen. Sie ist vom Stoffwechsel unabhängig, kann simultan mit der Erhebung der Substratdifferenzen registriert werden und beeinträchtigt das Befinden des Probanden nicht. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß man das Organgewicht der Leber nicht benötigt, da die Leberdurchblutung pro Gramm Gewebe bestimmt wird. Mit Hilfe dieser neuen Möglichkeiten soll in der vorliegenden Arbeit versucht werden, die Abhängigkeit der Glukoneogenese vom Substratangebot zu untersuchen. Dazu wird der Spiegel von Laktat, dem wichtigsten Präkursor der Glukoneogenese, auf Werte erhöht, wie sie unter physiologischen Bedingungen, z.B. bei Muskelarbeit erreicht werden.

II M E T H O D I K

1. Untersuchungsgut und Vorbereitung

Die vorliegende Studie wurde an 17 stoffwechselgesunden, freiwilligen Versuchspersonen im Alter zwischen 21 und 27 Jahren durchgeführt (Tab.1). Es handelte sich dabei vorwiegend um Medizinstudenten, die über Zweck und Ablauf der Untersuchungen, sowie über mögliche Risiken genauestens aufgeklärt waren. Probanden, bei denen der Eindruck bestand, daß sie den gesamten Sachverhalt nicht vollständig erfaßten, oder daß ihnen zur Einhaltung der Vorschriften die nötige Zuverlässigkeit fehlte, wurden nicht in die Versuchsreihe aufgenommen. Zum Ausschluß einer internistischen Erkrankung wurde eine klinische Untersuchung vorgenommen, sowie die Serumkonzentrationen der Transaminasen SGOT, SGPT (31, 53, 70), der alkalischen Phosphatase sowie von Cholesterin (26, 66) und der Triglyzeride (18) bestimmt. Ferner wurde der Nüchternblutzucker (2) ermittelt, ein Gerinnungsstatus und eine Elektrophorese (5,33) angefertigt (Tab. 1). Bei klinischem Verdacht auf eine Herzerkrankung wurde ein EKG registriert. Ergab die Anamnese eine regelmäßige Einnahme von Medikamenten, Genuß- oder Rauschmitteln, hatte der Untersuchte eine Allergie, eine psychische Erkrankung, eine Hepatitis oder Systemerkrankung bereits durchgemacht oder litt er momentan an einer Erkrankung, so wurde er von den Untersuchungen ausgeschlossen. Alle Versuchspersonen nahmen ihre letzte Mahlzeit 15 Stunden vor Beginn der Untersuchung ein. Es wurde eine Formuladiät verabreicht, die aus 60 % Kohlenhydraten, 20 % Fett und 20 % Eiweiß zusammengesetzt ist. Davon erhielt jeder Proband 7 Kcal / kg Körpergewicht (Biosorbin, MCT, Firma Pfrimmer & Co., Erlangen). Die Untersuchten verpflichteten sich, am Vortag des Versuches ab 18 Uhr keine Nahrung mehr zu sich zu nehmen und auch nicht mehr zu rauchen. Gestattet war die Aufnahme von Wasser in Form eines kohlenensäurehaltigen Sprudels. Die Untersuchungen selbst wurden unter sterilen Bedingungen in einem dafür geeigneten Raum durchgeführt. Die Probanden lagen auf einem gepolsterten, fahrbaren Röntgentisch, wobei auf eine für längere Zeit bequem einzunehmende Körperhaltung Wert gelegt wurde.

Tabelle 1

Klinische Daten der stoffwechselgesunden Probanden:

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	HKT %	SGOT E/l	SGPT E/l	AP E/l	Alb g %	g-Glob g %	Chol mg %	TG mg %	BZ mg %
1	F.S.	23	175	73	44	11	7	143	4,4	1,06	165	110	81
2	K.H.	21	171	61	43	7	4	145	4,8	1,14	215	95	95
3	A.L.	21	161	57	45	15	3	165	4,5	1,03	215	114	84
4	G.K.	27	167	60	47	6	7	122	4,9	1,08	135	166	93
5	K.B.	26	178	74	44	18	10	123	4,6	1,14	195	110	102
6	L.L.	23	176	80	46	10	5	110	4,9	1,07	215	114	82
7	L.U.	26	174	78	44	6	3	136	4,0	1,43	209	176	88
8	K.G.	22	173	72	47	9	5	169	4,2	1,04	150	64	100
9	L.H.	25	179	80	46	7	4	94	4,7	1,01	215	95	86
10	B.K.	22	178	80	42	10	6	94	4,6	1,15	195	120	80
11	R.R.	25	171	66	45	14	13	122	4,9	1,20	245	218	84
12	G.A.	22	160	57	43	11	5	193	5,0	1,14	200	51	90
13	G.B.	27	180	78	44	16	12	121	4,2	1,08	180	160	87
14	B.S.	26	164	66	42	15	8	100	4,7	1,16	223	166	83
15	E.M.	26	165	66	42	5	7	185	4,3	1,10	195	145	96
16	H.K.	26	173	68	42	6	4	178	4,2	1,07	185	67	79
17	R.F.	25	171	66	45	14	13	132	4,9	1,20	245	218	84

Normalwerte: HKT = 42 - 47 %; SGOT = 4 - 20 E/l; SGPT = 4 - 20 E/l; AP = bis 200 E/l; Albumine = 3,5 - 5,0 g%;
 g-Globuline = 0,9 - 1,8 g%; Cholesterin = 120 - 240 mg%; Triglyzeride = 10 - 200 mg%;
 Nüchternblutzucker = 50 - 100 mg%.

2. Katheterisation bzw. Punktion der Gefäße

a) Lebervenenkatheterisation

Die erstmals von COURNAND durchgeführte Katheterisierung des rechten Herzvorhofes (14) gestattet auch das Aufsuchen der Lebervene, wie es seit 1944 von zahlreichen Autoren beschrieben wurde (1, 8, 58, 61, 65).

Nach sorgsamer Desinfektion des gesamten linken Armes mit Merfen^R und einer Lokalanästhesie mit 1%-igem Xylocain^R, wurde eine oberflächliche Vene in der Ellenbeuge durch Stichinzision freigelegt. Unter Röntgenkontrolle wurde sodann ein Goodale-Lubin-Katheter (525 c, Größe 7, US-Katheter and Instrument Corporation / Glenforce, New York, USA) über die Vena subclavia in die Vena cava superior und dann nach Passieren des rechten Herzvorhofes in die große rechte Lebervene geführt. Dieses Vorgehen ist in der Hand des Erfahrenen praktisch risikolos (52). Der Katheter verblieb für die Dauer von 90 Minuten in dem Gefäß und wurde mit einer heparinhaltigen (Liquemin, 8 E/Min.) 0,9 %-igen NaCl-Lösung (1 ml/Min.) durchgängig gehalten. Nach Beendigung der Untersuchungen wurde der Katheter entfernt und ein komprimierender, steriler Verband über Ober- und Unterarm gelegt. Für die Dauer von zwei Tagen wurde dem Probanden ein gut verträgliches Breitbandantibiotikum verabreicht.

b) Punktion der Arteria femoralis

Die Punktion der Arteria femoralis mit einer dazu geeigneten Nadel, wie sie zu therapeutischen und diagnostischen Zwecken in der Klinik routinemäßig durchgeführt wird, birgt keine Risiken in sich (9, 58, 72).

Unter sterilen Bedingungen wurde eine Seldinger-Nadel (Größe PE 160, KIFA, Schweden) zwei Querfinger unterhalb des Leistenbandes in die Arteria femoralis eingeführt. Die Nadel wurde ebenfalls mit einem Kochsalz-Heparinmisch offen gehalten, das von einer Spezialpumpe (Perfusor, Firma Braun, Melsungen) gegen den arteriellen Druck infundiert wurde.

3. Blutgewinnung und Versuchsablauf

Nach einer Ruhezeit von 15 Minuten, die dem Legen des Lebervenenkatheters und der Punktion der Femoralarterie folgte, wurde alle 10 Minuten simultan Blut aus beiden Gefäßen entnommen. Zunächst wurden vier Basalwerte über einen Zeitraum von 30 Minuten registriert.

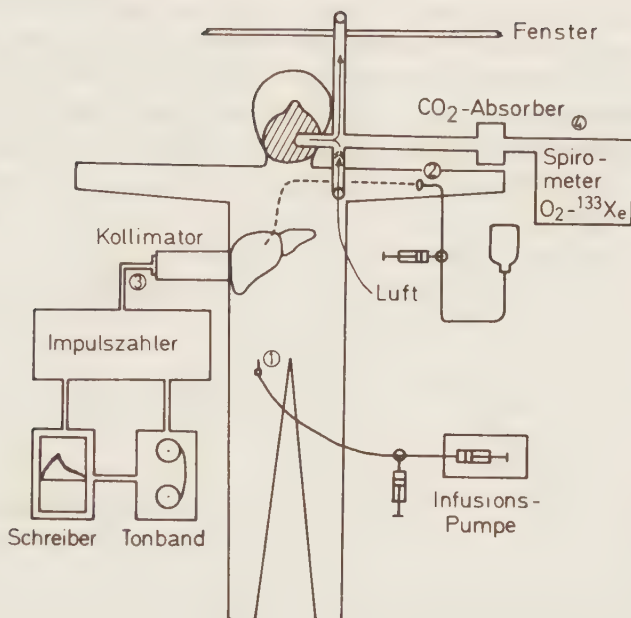
Unter einer intravenösen Infusion eines Na-Laktat-Razemats (95 % 1 -(+)-Laktat, 0,03 mMol Na-Laktat / kg Körpergewicht) wurden weitere Blutproben im Abstand von 10 Minuten abgezogen. Jeweils zwischen den Abnahmen 2 und 3 (Basalperiode) und 6 und 7 (Laktatperiode) wurde die Leberdurchblutung aufgezeichnet. Ein Kontrollkollektiv von 9 Probanden erhielt an Stelle der Laktatinfusion 0,9 %-ige physiologische Kochsalzlösung.

4. Messung der Leberdurchblutung

Die Messung der Leberdurchblutung erfolgt mit Hilfe eines Tracers, der dem Organ durch Inhalation zugeführt wird. Diese Methode wurde zum erstenmal von CONN (12) zur Messung der Leberdurchblutung am Hund angewandt. Sie bietet in einer von DIETZE et al. (16) abgewandelten Form im Gegensatz zu allen anderen Methoden den Vorteil, stoffwechselunabhängig, gut reproduzierbar sowie für den Probanden ungefährlich und zumutbar zu sein.

In einem Spirometer wird $^{133}\text{Xenon}$ mit Sauerstoff vermischt (3 mCi/l O_2). Aus dem geschlossenen System inhaliert die Versuchsperson dieses Gemisch über ein Mundstück. Nach einer Aufsättigungsphase von 6 Minuten, wird das geschlossene System auf Zimmerluft umgeschaltet. Die $^{133}\text{Xenon}$ haltige Expirationsluft wird ins Freie geleitet, um eine Zunahme der Raumaktivität zu verhindern (Abb. 1). Mit Hilfe eines Szintillationsdetektors, der etwa 2 cm über dem rechten Rippenbogen und 2 Querfinger lateral der Medioclavikularlinie in einem Winkel von 45° zur Sagittalebene lokalisiert ist, wird nun der Radioaktivitätsabfall registriert. Ein falsch lokalisierter Kollimator, z.B. über dem Lungengewebe, ist an einem typischen Kurvenverlauf zu erkennen (x in Abb. 1). Die Aufzeichnung dieses Vorganges erfolgt mittels eines Zweikanalschreibers, der an ein Ratemeter angeschlossen ist. Eine gleichzeitige Speicherung der Messdaten auf Magnetband ermöglicht eine beliebige Wiederholung der Messkurve.

Die Auswertung erfolgt nach den von KETY (32) sowie MORALES und SMITH (47) erarbeiteten Grundlagen über die Messung des Blutdurchflusses mit Hilfe von radioaktiv markierten Gasen. Die Konzentrationen der extern registrierten Auswaschkurve (Abb.2), halblogarithmisch aufgetragen, ergeben vier Einzelauswaschvorgänge, aus denen sich nach einem klassischen peeling-off-Verfahren (25,71) der monoexponentiell verlaufende leberspezifische Auswaschvorgang isolieren läßt. Im Rahmen anderer Untersuchungen (16) zeigte sich, daß die



Versuchsanordnung

Abb. 1 Versuchsanordnung: Spirometer mit Ableitung der Expirationsluft(4), Impulszähler mit Kollimator (3), Magnetband und Schreibgerät, Katheterisierung der rechten Lebervene (2), Punktion der Arteria femoralis (1).

auf graphischer Grundlage gewonnenen Ergebnisse sehr gut mit jenen korrelierten, die man auf einem komplizierteren mathematischen Weg erhält. Über die aus der Halbwertszeit erhaltene Auswaschkonstante kann nach Einführen des Verteilungskoeffizienten für $^{133}\text{Xenon}$ im Lebergewebe $\lambda = 0,74$ (12) die Leberdurchblutung nach dem Fick'schen Prinzip $F = K \times \lambda$ berechnet werden.

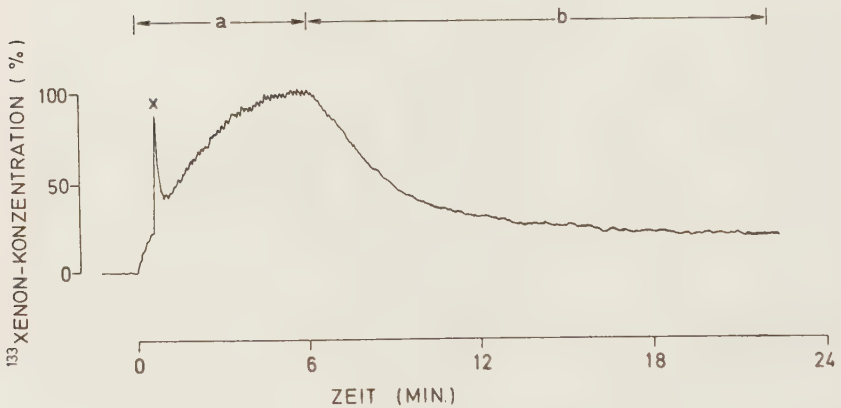


Abb. 2 Relative $^{133}\text{Xenon}$ -Konzentration über dem Lebergewebe während der Inspiration (a) von $^{133}\text{Xenon}$ und während der darauf folgenden Auswaschphase (b). Bei (x) befindet sich der Kollimator über dem Lungengewebe.

5. Substratanalysen:

a) Aufbereitung der Blutproben:

Sofort nach der Entnahme wurden 2 ml Blut mit 6 ml 6%-iger Perchlorsäure enteiweißt sowie 3 ml zur hämolysefreien Serumgewinnung zentrifugiert und bis zum Ende des Versuches in Eiswasser gestellt. Der eiweißfreie Überstand wurde mit Kaliumhydrogencarbonat auf einen pH von 7,0 zurücktitriert. Die Analysen auf Pyruvat und Azetazetat erfolgten wegen der hohen Flüchtigkeit dieser Substrate noch am gleichen Tag, während die restlichen Proben zunächst bei -20°C tiefgefroren wurden.

b) Bestimmungen im Serum:

Freie Fettsäuren:

Methode: photometrischer Farbttest (17)

Prinzip: $\text{Na-FFA} + \text{CuNO} \longrightarrow \text{Cu-FFA} + \text{NaNO}_3$

$\text{Cu-FFA} + \text{Na-Diaethyldithiocarbonat} \longrightarrow \text{Cu-Diaethyldithiocarbamatkomplex} + \text{Na-FFA}$

Die freien Fettsäuren werden zunächst mit Diisopropyläther aus dem Serum extrahiert und nach Verdampfen des Äthers in Chloroform, Heptan und Methanollösung wieder aufgenommen. Nach Zugabe von Kupfernitrat bilden sich Kupferseifen im Überstand. Zu diesem wird Natriumdiäthylthiocarbamat gegeben, das mit Kupfer einen gelben Komplex bildet. Diese Farbintensität ist proportional zum initialen Gehalt der Probe an freien Fettsäuren, die anhand einer mit Standardseren gefertigten Eichkurve errechnet wird. Die Bestimmung erfolgt aus dem Serum, da in den Erythrozyten keine freien Fettsäuren enthalten sind (2). Um die Konzentrationen im Vollblut zu erhalten, muß der gemessene Wert unter Berücksichtigung des Hämatokrits nach folgender Formel umgerechnet werden:

$$(\text{FFA}) \text{ Vollblut} = \frac{(\text{FFA}) \text{ Serum} \times (100 \text{ HK})}{100} \quad (\mu\text{Äqu}/100 \text{ ml})$$

Pyruvat:

Methode: enzymatisch photometrisch (15)

Prinzip: $\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Laktat} + \text{NAD}^+$

Das Gleichgewicht liegt soweit auf der Seite des Laktats, daß ein quantitativer Umsatz garantiert ist. Die Extinktionsabnahme des NADH bei 334 Nanometer ist also ein direktes Maß für die Menge des in der Probe enthaltenen Pyruvats (15).

Alanin:

Methode: enzymatisch photometrisch (68)

Prinzip: $\text{Alanin} + \text{NAD}^+ + \text{Hydrazin} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow[\text{ph } 10]{\text{ADH}} \text{Pyruvathydrazon} + \text{NADH} + \text{H}^+ + \text{NH}_4^+$

(ADH = Alanindehydrogenase)

Durch die Zugabe von Hydrazin und durch die niedrige Wasserstoffkonzentration werden die Reaktionsprodukte abgefangen. Dadurch kann erreicht werden, daß die Desaminierung vollständig abläuft. Die NADH-Zunahme, gemessen an der Extinktionsänderung bei 334 Nanometer ist der Alaninmenge proportional (68).

β -Hydroxybutyrat:

Methode: enzymatisch photometrisch (69)

Prinzip: $\beta\text{-Hydroxybutyrat} + \text{NAD}^+ + \text{Hydrazin} \xrightarrow[\text{ph } 8,5]{\beta\text{-HBDH}} \text{Azaz-hydrazon} + \text{NADH} + \text{H}^+$

(β -HBDH = β -Hydroxybutyratdehydrogenase)

Wegen der ungünstigen Gleichgewichtslage müssen die entstehenden Reaktionsprodukte durch Hydrazon und ein alkalisches Milieu abgefangen werden, um eine vollständige Oxydation des β -Hydroxybutyrats zu gewährleisten. Die Zunahme der Extinktion von NADH bei 334 Nanometer ist dadurch proportional zur β -Hydroxybutyratkonzentration in der Probe (69).

Azetazetat:

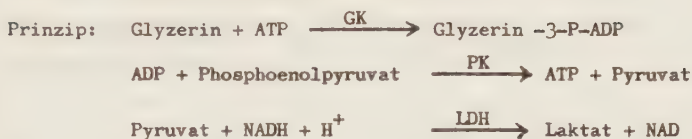
Methode: enzymatisch photometrisch (45)

Prinzip: $\text{Azetazetat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\beta\text{-HBDH}} \beta\text{-Hydroxybutyrat} + \text{NAD}^+$

Das Reaktionsgleichgewicht liegt vollständig auf der Seite von β -Hydroxybutyrat, sodaß die Extinktionsabnahme von NADH bei 334 Nanometer stöchiometrisch dem Azetazetatgehalt in der Blutprobe entspricht (45).

Glyzerin:

Methode: enzymatisch photometrisch (18)



Dabei bedeutet GK Glyzerokinase, PK Pyruvatkinase und LDH Laktatdehydrogenase.

Die aufeinander folgenden Reaktionen gewährleisten eine der initialen Glyzerinmenge proportionalen Oxydation des NADH im dritten Reaktionsschnitt, in dem das Gleichgewicht ganz auf der Seite des Laktats liegt. Die Annahme der Extinktion von NADH bei 334 Nanometer (nm) dient als Meßgröße zur Berechnung der gesuchten Glyzerinkonzentrationen (18).

Bestimmungen im enteweißten Überstand:

Glukose:

Methode: enzymatisch photometrisch (3)



Das Gleichgewicht der beiden hintereinander ablaufenden Reaktionen liegt auf der Seite des 6-Phospho-Glukonats. Gemessen wird die Extinktionsänderung von NADH bei 334 Nanometer, wobei die NADPH-Zunahme der Glukosemenge proportional ist, da die Reaktionen unter den angegebenen Bedingungen stöchiometrisch verlaufen (3).

Laktat:

Methode: enzymatisch photometrisch (28)



Durch Abfangen des entstehenden Pyruvats durch Hydrazin sowie der entstehenden Protonen im alkalischen Bereich wird das Reaktionsgleichgewicht auf die Seite von Pyruvat verschoben. Die Zunahme der Extinktion von entstehendem NADH, gemessen bei 334 Nanometer, ist somit ein direktes Maß für das in der Probe enthaltene Laktat, da die Bildung von NADH stöchiometrisch erfolgt (28).

6. Mathmatische und statistische Methoden:

Prinzipiell fanden bei allen Substrat- und Hormonanalysen Doppelbestimmungen pro Punkt der Kinetiken statt. Aus den arteriellen und lebervenösen Substrat-, Blutgas- und Hormonkonzentrationen wurden folgende Berechnungen vorgenommen:

Arterio-lebervenöse Differenz (AVD):

Arterielle (A) minus lebervenöse (V) Konzentrationen:

$$A - V \text{ (mMol/l)}$$

Prozentuale Extraktion (% E):

Sie bezeichnet den Quotienten aus der arterio-lebervenösen Differenz x 100 und der arteriellen Konzentration:

$$\frac{AVD \times 100}{A}$$

Die prozentuale Extraktion drückt aus, wieviel Prozent des arteriellen Angebotes durch die Leber aufgenommen wird.

Utilisation (Util) bzw. Produktion (Prod):

Die Utilisation bzw. Produktion wird aus dem Produkt der arterio-lebervenösen bzw. venös-arteriellen Differenzen (z.B. mMol/l) und der Leberdurchblutung (DB) (ml pro 100 Gramm Gewebe und Minuten) dividiert durch 100 berechnet:

$$\frac{AVD \times DB}{100}$$

Zur Berechnung fanden nur jene arterio-lebervenösen Substratdifferenzen Verwendung, die in den Zeitraum einer Durchblutung fielen.

Aus den ermittelten Werten wurden das arithmetische Mittel ($\bar{X}$) sowie die Standardabweichung vom Mittelwert (SEM) berechnet. Die Unterschiede zwischen zwei Vergleichskollektiven wurden durch eine Signifikanzberechnung der Mittelwerte gesichert, wobei der Student-t-Test für verbundene und unverbundene Stichproben Anwendung fand.

Ab einem $p < 0,05$ wurden statistisch gesicherte Differenzen angenommen. Die Prüfung, ob zwei Parameter in einer linearen Proportionalität zueinander stehen, haben wir nach der Formel

$$r = \frac{\sum XY - N \cdot \bar{X} \cdot \bar{Y}}{\sqrt{(\sum X^2 - N\bar{X}^2) \cdot (\sum Y^2 - N\bar{Y}^2)}}$$

vorgenommen. Ab einem $r = 0,7$ wurde bei einem $p = 0,05$ ein Zusammenhang zwischen beiden Größen angenommen (39)

III E R G E B N I S S E

1. Glukose

Der sich über einen Zeitraum von jeweils 30 Minuten errechnete Wert für den arteriellen Glukosespiegel lag bei 8 Probanden im Mittel um $4,53 \pm 0,20$ mMol/l. Die Glukoseproduktion des Einzelnen ergab sich aus der arterio-lebervenenösen Glukosedifferenz sowie der individuellen Durchblutung. Die aus 8 Probanden ermittelte Produktion betrug $42,1 \pm 4,6$ mMol/100 gr. x Min. Bei einem angenommenen Lebergewicht von 1.500 Gramm würde dies einer Tagesproduktion von ca. 170 Gramm Glukose entsprechen. Diese Werte stimmen mit den Ergebnissen der Literatur (19,55,56) überein. Unter Laktatinfusion blieb der arterielle Glukosespiegel gleich. Die lebervenenöse Konzentration stieg jedoch signifikant auf $5,36 \pm 0,19$ mMol/l an (Tab. 3). Damit lag auch eine gesteigerte arterio - lebervenenöse Glukosedifferenz vor, die zusammen mit der im Mittel auf $107,0 \pm 3,0$ ml/100g x Min. erhöhten Leberdurchblutung eine Verdoppelung der hepatischen Glukoseproduktion auf $89,8 \pm 7,5$ uMol/100 g x Min. ergab. Dagegen zeigten die Kontrollen während der Kochsalzinfusion keine Veränderung der Leberdurchblutung, der arteriellen und lebervenenösen Konzentrationen sowie der Produktion (Tab. 2).

2. Laktat

In körperlicher Ruhe, 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit wurde ein arterieller Laktatspiegel von $0,68 \pm 0,08$ mMol/l gemessen. Die arterio-venöse Differenz betrug $0,18 \pm 0,02$ mMol/l. Ähnliche Werte sind auch aus der Literatur (63) bekannt. Die prozentuale Extraktion lag bei $29,2 \pm 5,1$ %, die Laktatutilisation erreichte einen Wert von $14,2 \pm 1,8$ uMol/100 g x Min. Eine signifikante Beziehung zwischen arteriellem Angebot und Laktataufnahme konnte zu diesem Zeitpunkt nicht nachgewiesen werden $Y = 0,12 \pm 0,07x, r = 0,22, p > 0,01$ (Abb. 3). Unter einem vermehrten Laktatangebot stiegen die arteriellen Werte auf $1,88 \pm 0,19$ mMol/l an. Ebenso verhielt sich der lebervenenöse Laktatspiegel, der eine signifikante Erhöhung auf $1,12 \pm 0,15$ mMol/l erfuhr. Dabei nahm die arterio-lebervenenöse Differenz so stark zu, daß es zu einer Steigerung der prozentualen Extraktion kam. Daraus und aus der erhöhten Leberdurchblutung ließ sich eine 6-fache Zunahme der Utilisation kalkulieren (Tab. 3).

Im Gegensatz zur Basalperiode ließ sich unter Laktateinfluß eine lineare Beziehung zwischen arteriellem Angebot und hepatischer Extraktion herstellen ($Y = 0,13 \pm 0,33, r = 0,65$ Abb. 4).

Tabelle 2

Einfluß von Katheterisation und Infusion von Kochoalz auf Leberdurchblutung (LDB)^a, arterielle Substratkonzentrationen (A)^b, arterio-venöse Substratdifferenzen (AVD)^b, Utilisation (UTIL)^c bzw. Produktionen(PROD)^c, sowie prozentuale Extraktion (% E) gemessen an 9 Probanden.

		B A S A L P E R I O D E					K O C H S A L Z I N F U S I O N					
		-30 Min.	-20 Min.	-10 Min.	- 0 Min.		10 Min.	20 Min.	30 Min.	40 Min.	50 Min.	60 Min.
LDB												
Glukose	A	4,70 +0,14	4,77 +0,17	4,69 +0,16	4,71 +0,14		4,74 +0,14	4,65 +0,12	4,63 +0,14	4,62 +0,13	4,68 +0,13	76,3 ± 1,4 4,65 +0,12
	AVD	-0,65 +0,04	-0,58 +0,11	-0,58 +0,05	-0,54 +0,05		-0,59 +0,05	-0,64 +0,05	-0,65 +0,07	-0,74 +0,07	-0,65 +0,08	-0,69 +0,05
	PROD			45,3 ± 5,8				49,6 ± 5,2			51,8 ± 5,7	
Laktat	A	0,85 +0,07	0,81 +0,07	0,81 +0,07	0,81 +0,07		0,82 +0,08	0,76* +0,08	0,70* +0,07	0,75* +0,07	0,66* +0,07	0,68* +0,07
	AVD	0,27 +0,03	0,26 +0,02	0,26 +0,03	0,26 +0,03		0,32 +0,03	0,28 +0,03	0,27 +0,04	0,30 +0,03	0,24 +0,02	0,23 +0,03
	UTIL			20,1 ± 2,1				21,0 ± 2,7			18,5 ± 2,4	
	% E			33,4 ± 3,9				39,4 ± 4,8			36,9 ± 9,8	
Pyruvat	A	0,058 +0,007	0,056 +0,006	0,059 +0,005	0,058 +0,006		0,058 +0,005	0,055 +0,004	0,053 +0,004	0,050 +0,004	0,049 +0,004	0,045 +0,004
	AVD	0,018 +0,005	0,017 +0,005	0,022 +0,005	0,024 +0,005		0,026 +0,005	0,022 +0,004	0,018 +0,005	0,018 +0,004	0,017 +0,004	0,014 +0,004
	UTIL			1,5 ± 0,3				1,5 ± 0,3			1,1 ± 0,3	
	% E			31,9 ± 6,8				35,6 ± 5,3			29,0 ± 8,7	
Alanin	A	0,256 +0,028	0,260 +0,029	0,260 +0,030	0,247 +0,030		0,256 +0,032	0,246 +0,030	0,247 +0,029	0,241 +0,028	0,234 +0,028	0,238 +0,028
	AVD	0,057 +0,011	0,073 +0,014	0,085 +0,017	0,074 +0,013		0,082 +0,018	0,065 +0,014	0,073 +0,017	0,080 +0,016	0,071 +0,012	0,075 +0,011
	UTIL			6,1 ± 1,2				5,2 ± 1,2			5,6 ± 0,9	
	% E			30,4 ± 4,6				28,1 ± 4,2			32,1 ± 4,4	

Glycerin	A	0,176 +0,028	0,177 +0,022	0,163 +0,018	0,159 +0,018	0,155 +0,021	0,149 +0,019	0,149 +0,019	0,148 +0,018	0,150 +0,020	0,155 +0,018
AVD		0,095 +0,010	0,098 +0,010	0,083 +0,007	0,079 +0,007	0,088 +0,015	0,083 +0,011	0,081 +0,009	0,081 +0,009	0,083 +0,010	0,080 +0,008
UTIL			7,0 ± 0,7				6,3 ± 0,9			6,2 ± 0,7	
% E			55,1 ± 3,6				56,3 ± 4,5			54,9 ± 3,7	
FFS	A	0,811 +0,122	0,816 +0,124	0,779 +0,114	0,785 +0,114	0,790 +0,112	0,781 +0,115	0,805 +0,124	0,861 +0,133	0,911 +0,137	0,895* +0,131
AVD		0,208 +0,051	0,230 +0,059	0,195 +0,046	0,189 +0,045	0,210 +0,043	0,183 +0,038	0,183 +0,038	0,223 +0,046	0,231 +0,041	0,215 +0,047
UTIL			16,1 ± 4,1				14,0 ± 2,7			16,2 ± 3,0	
% E			23,8 ± 5,5				23,2 ± 2,8			25,3 ± 3,5	
8-HOB (n = 8)	A	0,389 +0,105	0,395 +0,096	0,400 +0,086	0,440 +0,095	0,454 +0,103	0,467* +0,108	0,496* +0,110	0,531* +0,118	0,601* +0,144	0,677* +0,172
AVD		0,151 +0,022	0,194 +0,046	-0,200 +0,056	-0,192 +0,047	-0,193 +0,052	-0,203 +0,040	-0,208 +0,044	-0,271* +0,062	-0,275* +0,055	-0,261* +0,062
PROD			14,8 ± 3,7				15,4 ± 3,1			20,0 ± 4,1*	
AZAZ	A	0,114 +0,028	0,125 +0,028	0,137 +0,031	0,149 +0,034	0,167 +0,040	0,161 +0,040	0,164 +0,039	0,175 +0,038	0,194 +0,043	0,192 +0,040
AVD		0,107 +0,022	0,112 +0,021	-0,115 +0,022	-0,107 +0,021	-0,109 +0,022	-0,123 +0,019	-0,134 +0,019	-0,127 +0,017	-0,115 +0,017	-0,131 +0,021
PROD			8,7 ± 1,6				9,7 ± 1,3			9,3 ± 1,4	

a = ml/100 g x Min.

c = µMol/100 g x Min.

b = mMol/l

* = Signifikanz gegenüber der Basalperiode

Tabelle

3 Einfluß von Laktatinfusion ($0,03 \text{ mMol/kg x Min.}$) auf Leberdurchblutung (LDB)^a, arterielle Substratkonzentrationen (A)^b, arterio-lebervenöse Substratdifferenzen (AVD)^b, hepatische Utilisation(en) (UTIL)^c bzw. Produktion(en) (PROD)^c sowie prozentuale Extraktion gemessen an 8 Probanden.

	B A S A L P E R I O D E				L A K T A T I N F U S I O N			
	- 30 Min.	- 20 Min.	- 10 Min.	- 0 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	40 Min.
LDB			78,1 ± 3,3			107,0 ± 3,0 *		
Glukose A	4,43 ± 0,20	4,53 ± 0,21	4,52 ± 0,20	4,44 ± 0,18	4,47 ± 0,19	4,49 ± 0,14	4,55 ± 0,22	4,71 ± 0,17
AVD	- 0,64 ± 0,11	- 0,52 ± 0,09	- 0,57 ± 0,05	- 0,62 ± 0,05	- 0,96* ± 0,10	- 0,84* ± 0,09	- 0,84* ± 0,06	- 0,84* ± 0,10
PROD		42,1 ± 4,6				89,8 ± 7,5*		
Laktat A	0,73 ± 0,11	0,69 ± 0,07	0,67 ± 0,08	0,68 ± 0,07	1,40* ± 0,12	1,82* ± 0,21	1,93* ± 0,16	2,16* ± 0,15
AVD	0,12 ± 0,02	0,18 ± 0,02	0,17 ± 0,02	0,20 ± 0,03	0,58* ± 0,10	0,73* ± 0,11	0,76* ± 0,06	0,86* ± 0,08
UTIL		14,2 ± 1,8				80,7 ± 9,1*		
% E		29,2 ± 5,1				40,7 ± 3,2*		
Pyruvat A	0,057 ± 0,005	0,054 ± 0,004	0,055 ± 0,004	0,054 ± 0,004	0,068 ± 0,005	0,083* ± 0,010	0,082* ± 0,011	0,082* ± 0,011
AVD	0,015 ± 0,003	0,010 ± 0,003	0,011 ± 0,002	0,013 ± 0,003	0,012 ± 0,005	0,012 ± 0,007	0,013 ± 0,009	0,008 ± 0,010
UTIL		0,8 ± 0,2				1,3 ± 0,8		
% E		19,7 ± 4,2				16,1 ± 13,6		

Alanin	A	0,245 ± 0,022	0,243 ± 0,026	0,229 ± 0,027	0,238 ± 0,032	0,230 ± 0,025	0,235 ± 0,022	0,245 ± 0,025	0,232 ± 0,022
AVD		0,072 ± 0,011	0,070 ± 0,015	0,061 ± 0,010	0,082 ± 0,019	0,072 ± 0,013	0,069 ± 0,020	0,068 ± 0,019	0,051 ± 0,015
UTIL			5,3 ± 1,2				7,7 ± 2,4		
% E			27,2 ± 3,0				26,9 ± 5,8		
Glycerin	A	0,097 ± 0,009	0,093 ± 0,010	0,091 ± 0,008	0,112 ± 0,014	0,120 ± 0,102	0,107 ± 0,014	0,110 ± 0,068	0,110 ± 0,011
AVD		0,067 ± 0,006	0,057 ± 0,009	0,061 ± 0,007	0,080 ± 0,012	0,080 ± 0,014	0,075 ± 0,012	0,075 ± 0,009	0,077 ± 0,011
UTIL			4,8 ± 0,7				8,2 ± 0,9*		
% E			63,4 ± 3,1				68,5 ± 3,7		
FFS	A	0,754 ± 0,077	0,746 ± 0,075	0,710 ± 0,073	0,712 ± 0,063	0,754 ± 0,070	0,802 ± 0,068	0,839 ± 0,084	0,856 ± 0,094
AVD		0,162 ± 0,037	0,172 ± 0,026	0,141 ± 0,031	0,164 ± 0,031	0,148 ± 0,020	0,178 ± 0,030	0,181 ± 0,034	0,191 ± 0,042
UTIL			12,5 ± 2,4				19,1 ± 3,3*		
% E			21,5 ± 3,5				21,1 ± 2,7		
β-HOB	A	0,309 ± 0,042	0,327 ± 0,036	0,399 ± 0,048	0,430 ± 0,052	0,415 ± 0,062	0,396 ± 0,042	0,386 ± 0,057	0,320 ± 0,053
AVD		0,271 ± 0,055	0,302 ± 0,077	0,246 ± 0,064	0,263 ± 0,045	0,198* ± 0,036	0,135* ± 0,055	0,117* ± 0,044	0,167* ± 0,052
PROD			19,9 ± 4,7				12,8 ± 4,8*		
AZAZ	A	0,195 ± 0,030	0,206 ± 0,030	0,235 ± 0,036	0,232 ± 0,033	0,239 ± 0,033	0,223 ± 0,033	0,212 ± 0,033	0,201 ± 0,034
AVD		0,174 ± 0,027	0,188 ± 0,026	0,161 ± 0,019	0,176 ± 0,022	0,169 ± 0,028	0,156 ± 0,032	0,146 ± 0,031	0,145 ± 0,032
Prod			13,4 ± 1,6				16,2 ± 3,5		

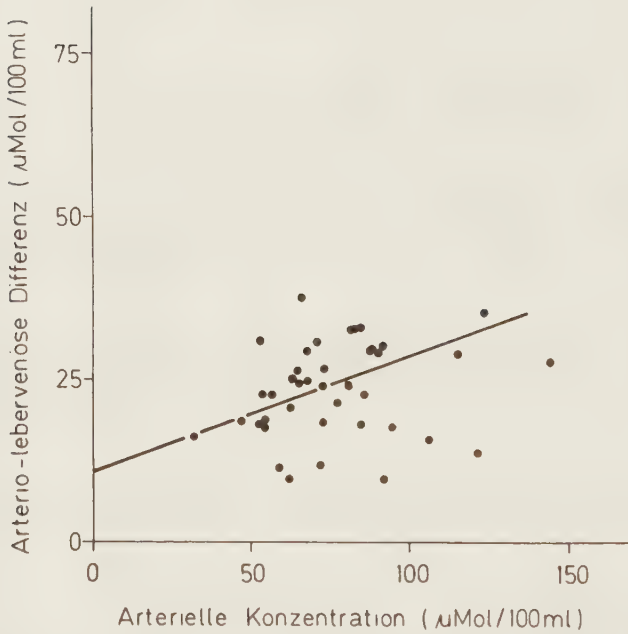


Abb. 3 Beziehung zwischen arterieller Konzentration und arterio-lebervenöser Differenz von Laktat 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit. $y = 0,12 \pm 0,07x$, $r = 0,22$, $p > 0,01$

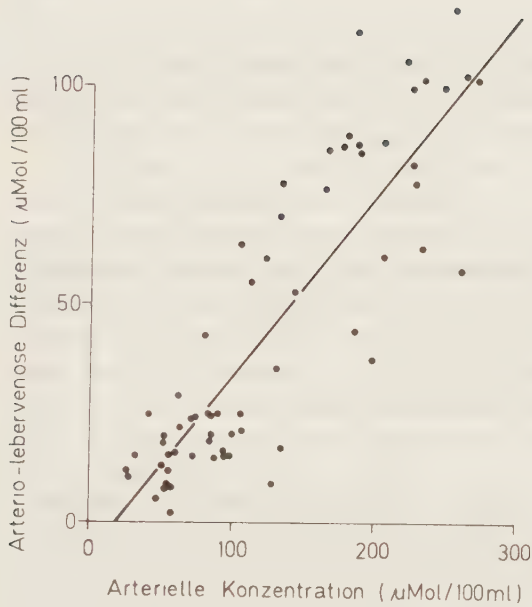


Abb. 4 Beziehung zwischen arterieller Konzentration und arterio-lebervenöser Differenz von Laktat während der Infusion von Laktat 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit.

$$y = 0,13 \pm 0,33x, r = 0,65, p < 0,01$$

In der Kontrollgruppe zeigte sich ab der fünfzigsten Minute eine leichte Senkung der sonst unveränderten arteriellen und lebervenösen Konzentrationen. Arterio-venöse Differenz, prozentuale Extraktion und Utilisation blieben ohne Veränderung (Tab. 2).

3. Pyruvat

Der C_3 -Körper Pyruvat wird der Leber, ähnlich wie Laktat, als Endbaustein zur Bildung von Glukose zugeführt. Wie der arterielle Spiegel von $0,044 \pm 0,004$ mMol/l nach 15 Stunden Fasten zeigt, ist das Angebot jedoch relativ gering. Die arterio-venöse Differenz beträgt $0,011 \pm 0,002$ mMol/l, sodaß sich aus der Ruhedurchblutung eine hepatische Utilisation von $0,8 \pm 0,2$ uMol/100 g x Min. errechnen ließ (Tab. 3). Während der Infusion von Laktat erhöhten sich sowohl der arterielle wie auch der lebervenöse Pyruvatspiegel. Dabei blieb die arterio-venöse Differenz unverändert und auch die hepatische Utilisation sowie die prozentuale Extraktion zeigten keine signifikanten Veränderungen.

Im Kontrollkollektiv blieben arterielle und lebervenöse Konzentrationen, prozentualen Extraktionen und Utilisation gleich.

4. Glyzerin

Das bei der Lipolyse freiwerdende Glyzerin gelangt über den Blutweg zur Leber (27). Hier geht es in Abhängigkeit von den Hormonspiegeln entweder in die Glukoneogenese oder in die Triglyzeridsynthese ein. 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit konnte ein arterielles Angebot von $0,09 \pm 0,008$ mMol/l nachgewiesen werden. Im Vergleich mit anderen Präkursoren war die prozentuale Extraktion mit $63,4 \pm 3,1$ % zwar hoch, die hepatische Utilisation mit $4,8 \pm 0,7$ µMol/100 g x Min. jedoch relativ gering.

In der Laktatperiode zeigte sich keine Veränderung des arteriellen Angebotes, der arterio-venösen Differenz sowie der prozentualen Extraktion. Allein die hepatische Utilisation erhöhte sich auf $8,2$ µMol/100 g x Min., wie es in Folge der gesteigerten Durchblutung zu erwarten war (Tab. 3).

Die Kontrollgruppe wies auch für dieses Substrat keine signifikanten Veränderungen auf (Tab. 2).

5. Alanin

Wie aus der Literatur bekannt ist, gibt der Muskel von den glukoplastischen Aminosäuren bevorzugt Alanin ab (23). Mit einem Anteil von 50 % ist es auch die quantitativ bedeutendste Aminosäure, die von der Leber aufgenommen wird (22). In der vorliegenden Untersuchung lag der arterielle Alaninspiegel im Mittel bei $0,23 \pm 0,26$ mMol/l.

Die prozentuale Extraktion betrug $0,27 \pm 0,3 \%$. Für die Utilisation errechnete sich ein Wert von $5,3 \pm 0,5 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ (Tab. 3).

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen, prozentuale Extraktion von Alanin ließen sich durch Infusion von Laktat nicht beeinflussen (Tab. 3).

Die hepatische Utilisation war entsprechend der vermehrten Leberdurchblutung angestiegen, jedoch nicht signifikant erhöht (Tab. 3).

In der Kontrollgruppe konnten keine Veränderungen der arteriellen und lebervenösen Substratspiegel sowie der prozentualen Extraktion und Utilisation festgestellt werden.

6. Freie Fettsäuren

Nach einer 15 Stunden andauernden Hungerperiode sind die freien Fettsäuren (FFS) bereits die bedeutendsten Energiespender in der Leber (21). Bei einem arteriellen Angebot von $0,73 \pm 0,074 \text{ mÄqu/l}$ beträgt die arterio-lebervenöse Differenz $0,16 \pm 0,03 \text{ mÄqu/l}$. Diese Werte sind gut mit der Literatur vergleichbar (6, 27).

Unter der Infusion von Laktat blieben die arteriellen und lebervenösen Konzentrationen der freien Fettsäuren ebenso wie die prozentuale Extraktion ohne Veränderung. Die hepatische Aufnahme war jedoch auf Grund der Durchblutungszunahme mit einem Wert von $19,1 \pm 3,3 \text{ mÄqu/l}$ signifikant erhöht.

Gegen Ende der Kochsalzinfusion zeigten die Kontrollen ein langsames Ansteigen der arteriellen und lebervenösen Konzentrationen. Dagegen blieben prozentuale Extraktion sowie hepatische Utilisation unverändert (Tab. 2).

7. β -Hydroxybutyrat

Die Ketonkörper β -Hydroxybutyrat sowie Azetazetat entstehen in der Leber größtenteils aus Fettsäuren. Die Ketonkörpersynthese richtet sich dabei nach dem jeweiligen Fettsäureangebot. (49) In der Regel gilt, daß ca. 40 % der aufgenommenen Fettsäuren in die Ketonproduktion eingehen (44). Der arterielle β -Hydroxybutyrat-Spiegel liegt 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit bei $0,36 \pm 0,038 \text{ mMol/l}$. In der Lebervene wurde ein Wert von $0,63 \pm 0,095 \text{ mMol/l}$ gemessen. Die entsprechende Produktion betrug $19,9 \pm 4,7 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ Unter der Infusion von Laktat fiel bei gleichbleibendem arteriellen β -Hydroxybutyrat-Angebot der lebervenöse Spiegel auf $0,51 \pm 0,09 \text{ mMol/l}$ ab, sodaß die hepatische Produktion auf $12,8 \pm 4,8 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ absank (Tab. 3).

Die Kontrollen boten dagegen einen Anstieg der arteriellen und lebervenösen β -Hydroxybutyrat-Spiegel. Da auch die arterio-venöse Differenz signifikant

erhöht war, konnte auch eine Zunahme der hepatischen Produktion von $14,8 \pm 3,7 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ auf $20,0 \pm 4,1 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ registriert werden (Tab. 2).

8. Azetazetat

Im Nüchternzustand betrug der arterielle Azetazetatspiegel im Mittel $0,22 \pm 0,03 \text{ mMol/l.}$ Die arterio-venöse Differenz lag bei $0,17 \pm 0,022 \text{ mMol/l.}$ Daraus ließ sich eine hepatische Produktion von $13,4 \pm 1,6 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ errechnen. Während des gesteigerten Laktatangebotes lagen keine signifikanten Veränderungen der arteriellen und lebervenösen Spiegel vor.

Auch die hepatische Produktion von Azetazetat zeigte keine wesentliche Abweichung vom Ruhewert (Tab. 3).

In der Kontrollgruppe konnte ein geringer, nicht signifikanter Anstieg der arteriellen Werte auf $0,19 \pm 0,04 \text{ mMol/l}$ beobachtet werden. Da die arterio-venöse Differenz mit ca. $0,11 \pm 0,02 \text{ mMol/l}$ konstant blieb, ergaben sich keine Veränderungen der hepatischen Azetazetat-Produktion (Tab. 2).

9. Glukoneogenese- und Glykogenolyserate

Nach einer Hungerperiode von 15 Stunden kann angenommen werden, daß die C_3 -Körper Laktat, Pyruvat, Alanin und Glyzerin vollkommen in die Glukoneogenese eingehen (11,2). Damit ist die Utilisationsrate der C_3 -Körper ein Maß für die Aktivität der Glukoneogenese. Von allen Präkursoren erweist sich Laktat mit einer Aufnahme von $7,7 \pm 0,9 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ quantitativ am bedeutendsten (Tabelle 5).

Diese Utilisation steigerte sich unter der Infusion von Laktat auf $41,4 \pm 4,5 \text{ uMol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ Die Aminosäure Alanin wurde mit $5,8 \pm 1,0 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ genutzt. Unter Laktatgabe stieg dieser Wert auf $8,8 \pm 2,1 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ Die Aufnahme von Pyruvat betrug $0,5 \pm 0,1 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ und erreichte unter Laktatinfusionierung einen Wert von $1,0 \pm 0,1 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ Die Utilisation von Glyzerin belief sich auf $2,4 \pm 0,3 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ Während der Laktatperiode errechnete sich ein Wert von $4,1 \pm 0,4 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$

Die Summe der Utilisationraten entspricht der Glukoneogenese der menschlichen Leber. Sie beträgt $16,4 \pm 2,5 \text{ uMol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ im Ruhezustand und $55,3 \pm 5,2 \text{ uMol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ während der Infusion von Laktat. Zieht man nun die Summe der aufgenommenen Präkursoren von der gleichzeitig gemessenen Glukoseproduktion von $43,6 \text{ uMol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ ab, so ergibt sich ein Rest von $27,2 \pm 3,4 \text{ uMol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ Dieser Teil der Glukoseproduktion

Tabelle 4

Hepatische Glukoseproduktion, stöchiometrisch kalkulierte Glukoneogenese und Glykogenolyse aus den Präkursoren Laktat, Pyruvat, Aminosäuren und Glycerin über einen Zeitraum von 90 Minuten

Min.	Hepat.Glukose Produktion	Kalkulierte Glukoneogenese	Aufnahme Laktat	Pyruvat	der Präkursoren ^{c)} Aminosäuren	Glycerin	b) Kalkulierte Glykogenolyse
10 - 20	45,3 ± 5,8	20,35 ± 0,4	10,0 ± 1,1	0,75 ± 0,2	6,1 ± 0,2	3,5 ± 0,3	25,0 ± 5,1
50 - 60	49,6 ± 5,2	19,5 ± 0,7	10,5 ± 1,3	0,75 ± 0,2	5,2 ± 1,2	3,1 ± 0,3	30,1 ± 5,3
80 - 90	51,8 ± 5,7	19,5 ± 1,1	9,2 ± 1,2	0,5 ± 0,1	5,6 ± 0,9	3,1 ± 0,3	32,3 ± 5,4

Zeichenerklärung s. Tabelle 5

Tabelle 5

Hepatische Glukoseproduktion, stöchiometrisch kalkulierte Glukoneogenese und Glykogenolyse aus den Präkursoren Laktat, Pyruvat, Aminosäuren und Glyzerin in Ruhe und während einer Infusion von Laktat^{a)}

	Hepat.Glukose Produktion	Kalkulierte Glukoneogenese	A u f n a h m e d e r P r ä k u r s o r e n ^{b)}			kalkulierte Glykogenolyse
			Laktat	Pyruvat	Glyzerin	
Ruheperiode	43,6 ± 3,0	16,4 ± 2,5	7,7 ± 0,9	0,5 ± 0,1	2,4 ± 1,0	27,2 ± 3,4
Laktatperiode	80,6 ± 8,6*	55,3 ± 5,2*	41,4 ± 4,5*	1,0 ± 0,1	4,1 ± 0,4*	25,3 ± 8,3

a) SEM gemessen an 5 Probanden deren hepatische Präkursorenaufnahme simultan gemessen wurde.

b) gemessen in mMol/100 g x Min.

c) Die hepatische Aminosäureaufnahme wird als doppelte Aufnahme von Alanin geschätzt (23a)

* Signifikanzen

Tabelle 6 Arterielle und lebervenöse Redox-Quotienten der Systeme Laktat/Pyruvat (LAK/PYR) und β -Hydroxybutyrat/Azetazetat-Quotienten (β -HOB/AZAZ) vor und während einer Infusion von Laktat 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit.

		BASALPERIODE		LAKTAT	
		A	V	A	V
LAK/PYR	$\bar{x}$	13,0	11,7	26,3	16,0
(n = 8)	SEM	$\pm 1,5$	$\pm 1,5$	$\pm 5,4$	$\pm 0,8$
β -HOB/AZAZ	$\bar{x}$	1,8	1,6	1,9	1,5
(n = 8)	SEM	$\pm 0,3$	$\pm 0,2$	$\pm 0,2$	$\pm 0,2$

Tabelle 7 Arterielle und lebervenöse Redox-Quotienten der Systeme Laktat/Pyruvat (LAK/PYR) und β -Hydroxybutyrat/Azetazetat (β -HOB/AZAZ) über die Zeit von 90 Minuten.

MIN.		10 - 20		80 - 90	
		A	V	A	V
LAK/PYR	$\bar{x}$	15,0	15,8	15,1	14,5
(n = 9)	SEM	$\pm 1,9$	$\pm 2,7$	$\pm 1,9$	$\pm 2,5$
β -HOB/AZAZ	$\bar{x}$	3,8	3,3	3,8	3,4
(n = 8)	SEM	$\pm 1,4$	$\pm 1,4$	$\pm 1,2$	$\pm 1,1$

entspricht der durch Glykogenolyse freiwerdenden Glukose. Unter Infusion von Laktat war die gemessene Glukoseproduktion auf $80,6 \pm 8,5$ $\mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ gestiegen. Die Summe der utilisierten C_3 -Körper betrug $55,3 \pm 5,2$ $\mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$, woraus sich für eine Glykogenolyse ein Wert von $25,3 \pm 8,3$ $\mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ ergab. Damit blieb der Anteil der Glykogenolyse an der hepatischen Glukoseproduktion gleich (Tab. 5). Die Kontrollen zeigten während des Untersuchungszeitraumes keine signifikante Änderung der Glukoneogenese- und Glykogenolyseraten (Tab. 4).

10. Substratquotienten Laktat/Pyruvat und β -Hydroxybutyrat/Azetazetat

Der arterielle Laktat/Pyruvat-Quotient nahm unter Infusion von Laktat deutlich zu (Tab. 6). Unter den gleichen Umständen ließ sich auch in der Vene ein Anstieg des Laktat/Pyruvat - Quotienten registrieren. Bei den Kontrollen blieb der Substratquotient in Arterie und Vene unverändert (Tab. 7).

Die arteriellen und lebervenösen β -Hydroxybutyrat/Azetazetat-Quotienten waren sowohl unter der Gabe von Laktat als auch bei den Kontrollen gleich geblieben (Tab. 6, 7.).

IV DISKUSSION

Die wenigen, bisher mit Hilfe von Substratspiegeln in Pfortader und peripherer Arterie vorgenommenen hepatischen Bilanzstudien erlauben leider keine endgültigen Aussagen über den Stoffwechsel der Leber, da sie meist unter operativem Streß durchgeführt wurden (23,24,48). Durch den Nachweis von identischen Substratspiegeln in Vena portae und Arteria femoralis nach einem Übernachtsfasten wurde unter physiologischen Bedingungen der Beweis angetreten, daß man mit der Registrierung arterio-lebervener Substratdifferenzen tatsächlich Stoffwechselbilanzen der menschlichen Leber mißt (16). Durch die Verwendung der $^{133}\text{Xenon}$ -Inhalationstechnik zur Bestimmung der Leberdurchblutung war es möglich, die Substratdifferenzen simultan mit der Durchblutung zu erheben (16). Daß die Untersuchungstechnik keine nachteiligen Einflüsse auf den Stoffwechsel ausübte, zeigte eine über 90 Minuten laufende Kontrolluntersuchung (Tab. 2). Das langsame Ansteigen der arteriellen Fettsäurekonzentrationen innerhalb der Meßperiode kann mit dem physiologischen Anstieg der Fettsäuren im Fasten erklärt werden. Da man mit der $^{133}\text{Xenon}$ -Inhalationstechnik einen Leberdurchblutungswert pro Gramm Lebergewicht erhält, kann man die am Menschen gemessenen Stoffwechselbilanzen mit den Ergebnissen aus Tierexperimenten vergleichen. Derartige Betrachtungen zeigen, daß die Stoffwechselverhältnisse an der menschlichen Leber gut mit den Werten an der Tierleber übereinstimmen (19,40,42,60). Dies trifft auch auf die Feststellung zu, daß 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit von der hepatischen Glukoseproduktion 40 - 50 % aus der Glukoneogenese stammen. Der Rest wird als Bestandteil der Glykogenolyse gewertet. Diese Glykogenolyserate deckt sich sehr gut mit Ergebnissen, die sich aus kontinuierlichen Bestimmungen des Leberglykogengehaltes im Fasten ergaben (29).

Bei kleineren Tieren scheint der Substratfluß durch die hepatischen Stoffwechselwege schneller vorstatten zu gehen. So ist die Durchflußrate der C_3 -Körper durch die Glukoneogenese in der Rattenleber um ein 5-Faches höher als bei der menschlichen Leber (19). Dies hängt zum Teil von den höheren Substratspiegeln, insbesondere von der höheren Konzentration an Aminosäuren im postabsorptiven Zustand ab. Die Aminosäuren sind aus diesem Grund ein wichtiger C_3 -Präkursor in der Rattenleber. Bei größeren Tieren, z.B. beim Hund, werden im postabsorptiven Zustand und in Ruhe ca. 50 % der Glukoneogenese aus dem Laktat gedeckt (23a, 24). Diese Erkenntnisse stimmen mit Stoffwechseluntersuchungen am Menschen sehr gut überein, in welchen

gezeigt werden konnte, daß im postabsorptiven Zustand Laktat die quantitativ bedeutendste Rolle für die hepatische Glukoseneubildung spielt (23a,24,48). Auch die hier vorliegenden Ergebnisse (Tab. 5) bestätigen diese Aussage. Die Dominanz des Laktats resultiert jedoch nicht aus einer höheren prozentualen Extraktion, sondern ist allein die Folge eines vermehrten hepatischen Angebotes. Dies ist um so bedeutsamer, wenn man bedenkt, daß Muskelarbeit mit einem erhöhten Laktatangebot einhergeht. Ebenso wie Laktat werden die Substrate Pyruvat und Alanin aus dem arteriellen Angebot in relativ geringem Ausmaß extrahiert. Dagegen weist Glyzerin die höchste prozentuale Extraktion auf. Hierfür gibt es keine zwingende Erklärung. Für die Regulation des Transportes von Laktat oder von Glyzerin über die Leberzellmembran gibt es bisher keinen Hinweis (21). Am ehesten scheinen die unterschiedlichen Extraktionen der einzelnen Substrate auf ihre individuellen Glukoneogeneseraten zurückzuführen sein. Am wenigsten beruht die hohe Extraktionsrate für Glyzerin wahrscheinlich auf der Tatsache, daß es in die Triglyzeridsynthese eingeschleust wird. Wäre dies der Fall, dann müßte auch eine höhere Extraktionsrate für Alanin postuliert werden können, da es neben seiner Funktion als Glukosepräkursor auch als Baustein eines Synthesevorganges dient.

Ebenso wie bei den früheren Untersuchungen, die unter Operationsstreß durchgeführt wurden (24), ergab die Studie von DIETZE (16) nahezu identische Spiegel der freien Fettsäuren in Pfortader und Femoralarterie. Die errechneten Fettsäurebilanzen (Tab. 3) stimmen mit den bereits vorhandenen gut überein (24,27). Dies gilt nicht nur für die Fettsäureutilisation, sondern ebenso für die hepatische Ketonkörperproduktion (42,43). Aus Untersuchungen an der perfundierten Leber und am Organ in vivo weiß man, daß von allen abgebauten Fettsäuren bei einem physiologischen Substratangebot ca. 65 % endoxydiert werden (19,27). Dabei scheint die entstehende Energie zu diesem Zeitpunkt bereits zum Großteil für die Glukoneogenese verwendet zu werden. Dieser Wert deckt sich sehr gut mit den vorliegenden Ergebnissen (Tab. 2), sodaß man annehmen kann, daß 35 % der aufgenommenen Fettsäuren 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit in die Ketonkörperproduktion fließen. Da man bei allen Zuständen mit gesteigerter Glukoneogenese eine vermehrte Fettsäureendoxydation nachweisen konnte, vermutete man eine regulatorische Wirkung der Fettsäuren auf die Aktivität der Glukoneogenese (51). Wie jedoch aus Tabelle 2 ersichtlich, konnte mit den vorliegenden Ergebnissen diese Hypothese nicht gestützt werden, da eine Verbindung zwischen kalkulierter Fettsäureendoxydation und Glukoseneubildung nicht besteht.

Wie die bereits vorhandenen Studien erwarten ließen (4,19,34), wurden unter dem erhöhten Laktatangebot eine 5 bis 6-fache Aufnahmesteigerung dieses Substrats registriert. Da die Substratspiegel in Arterie und Pfortader auch unter dem erhöhten Laktatangebot identisch blieben (16), ist es möglich weiterhin vom Substratstoffwechsel der menschlichen Leber und nicht nur vom Stoffwechsel des Splanchnikusgebietes zu sprechen. Interessanterweise kam die Erhöhung der Laktatutilisation nicht entsprechend dem Anstieg des arteriellen Angebotes zustande, sondern auch durch eine Zunahme der prozentualen Extraktion dieses Präkursors (Tab. 19). Das Laktat muß also auch den "Motor der Glukoneogenese" beschleunigen können. Wie dies zustande kommt, ist schwierig zu erklären. Da der hormonsensible Fettsäurespiegel gleich blieb, konnte die gesteigerte Extraktion nicht als Folge einer Aktivitätszunahme der glukoneogenetischen Enzyme durch einen veränderten Hormonanteil gedeutet werden (19,20). Eine Erklärung ergeben vielleicht die Untersuchungen von SCRUTTON und UTTER (57), die in Experimenten mit der Pyruvatcarboxylase zeigen konnten, daß sich dieses Schlüsselenzym der Glukoneogenese durch den Anstieg von Azetyl-CoA aktivieren läßt. Da die vermehrte Fettsäureaufnahme unter erhöhtem Laktatangebot zu einem Anstieg von Azetyl-CoA führt, könnte die Steigerung der prozentualen Extraktion des Substrates auf einer Zunahme der Pyruvatcarboxylase - Aktivität beruhen. Es stellt sich jedoch auch die Frage, ob die Steigerung der prozentualen Extraktion von Laktat nicht Folge der mit zunehmenden Laktatkonzentrationen sigmoidal verlaufenden Titrationskurve der Glukoneogenese-Aktivität ist. Damit würden die niedrigen Laktatkonzentrationen in der Basalperiode im sigmoidalen Anfangsteil, die erhöhten Werte unter Laktatinfusion im steileren, linearen Teil der Titrationskurve zu liegen kommen. Dafür spräche auch, daß sich unter der erhöhten Substratzufuhr eine signifikante Korrelation zwischen arterio-lebervener Differenz und arteriellem Angebot ergibt (Abb. 4). Welcher Mechanismus endgültig für die erhöhte prozentuale Extraktion von Laktat verantwortlich ist, kann man jedoch im Moment nicht entscheiden. Fest steht jedoch, daß es sich um einen Regulationsmechanismus des Organismus handelt, der bei Muskelarbeit zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase dient und einer drohenden Laktatazidose entgegenwirkt.

Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der hepatischen Glukoneogenese aus dem Laktat für die Aufrechterhaltung der Laktathomöostase. Dies ist in der Klinik bei Verwendung von Substanzen bedeutsam, welche die Glukoneogenese aus dem Laktat zu hemmen vermögen und zudem zur Laktatproduktion führen können. Dazu gehören der Zuckeraustauschstoff Fruktose(16), der Alkohol(16a) und die Biguanide(16).

Im Gegensatz zu diesen Pharmaka vermeiden die körpereigenen Hormone, wie das Insulin, eine Störung der Laktathomöostase durch Steigerung der Glukoseendoxydation im Muskel (11). Der Effekt der genannten Pharmaka auf das Laktatgleichgewicht im menschlichen Körper dürfte sich allerdings erst dann nachteilig auswirken, wenn bereits eine starke Steigerung der Laktatproduktion durch den Muskel und eine zusätzliche Hemmung der Glukoneogenese aus dem Laktat, wie z.B. bei schweren Kreislaufstörungen vorliegen.

Mit der gesteigerten Laktatutilisation kommt es auch zu einer vermehrten Glukoseproduktion (Tab. 3). Ähnliche Ergebnisse sind aus Untersuchungen an der perfundierten Rattenleber bekannt (17). Da es keine Hinweise dafür gibt, daß die Leberglykogenvorräte während der Gabe von Laktat mobilisiert werden (13), kann man annehmen, daß die gesteigerte Glukoseabgabe Folge einer vermehrten Glukoneogeneserate ist. Errechnet man die Glukoseneubildungsrate aus der Substrataufnahme, so ist sie in der Laktatperiode nahezu um das Vierfache angestiegen, was hauptsächlich auf die Utilisationszunahme von Laktat zurückzuführen ist (Tab. 5). Die Glykogenolyse, kalkuliert aus dem Substrat-unabhängigen Rest, zeigte in derselben Zeit dagegen keine signifikanten Veränderungen. Damit wird klar, warum bei dem Glukosemehrverbrauch, während gesteigerter Muskularbeit, eine Hypoglykämie vermieden werden kann.

Eine weitere Folge der Laktatinfusion war die um etwa 31 % gesteigerte Leberdurchblutung (Tab. 3). Ein ähnliches Ergebnis konnte auch an der Hundeleber nachgewiesen werden (34) und wurde als Osmolalitätseffekt gedeutet. Da bei der vorliegenden Studie eine weitaus geringere Laktatmenge zugeführt wurde, konnte sich eine Änderung der Osmolalität erwartungsgemäß nicht einstellen (16), sodaß die Durchblutungssteigerung einer anderen Erklärung bedarf. Ferner gibt es keine Hinweise dafür, daß sich der Hormonfluß unter Laktat verändert oder daß Laktat einen Einfluß auf die Rezeptoren der glatten Muskulatur hat (13). Einen Erklärungsversuch erlaubt die Theorie von BERNE (4), wonach eine lokale Durchblutungssteigerung durch Akkumulation von vasoaktiven Substanzen, wie z.B. Adenosin, hervorgerufen werden soll. Da es bei der gesteigerten Glukoneogenese auch zu einer vermehrten Spaltung von ATP in Adenosin kommt, könnte eine Anhäufung dieses Stoffwechselproduktes zusammen mit anderen vasoaktiven Stoffen zu einer hepatischen Mehrdurchblutung führen. Dies wird durch Untersuchungen am Hund bekräftigt (54), die ergaben, daß eine Stimulation des hepatischen Sauerstoffverbrauches eine gesteigerte Organdurchblutung bewirkt. Die vermehrte Glukoseneubildung ist von einem Anstieg der Fettsäureaufnahme begleitet (Tab. 3). Dies geht auch aus Untersuchungen an der Rattenleber hervor (19). Da die arteriellen Fettsäurespiegel unter der Infusion von Laktat nicht verändert waren,

kann die vermehrte Fettsäureutilisation durch die Leber nur auf eine gesteigerte Organdurchblutung zurückgeführt werden. Neben der bekannten hormonellen Kontrolle der Fettsäureaufnahme (27) könnte die oben beschriebene energieabhängige Regulation der Leberdurchblutung als ein zusätzlicher Mechanismus zu verstehen sein, welcher die Leber mit energiereichen Substanzen versorgt. Dies würde bedeuten, daß die Glukoneogenese eine Kontrollfunktion auf die hepatische Fettsäureverwertung ausübt, wie auch schon von anderen Autoren beschrieben wurde (19). Dies würde gegen den umgekehrten Zusammenhang sprechen, nämlich daß die Stimulation der Glukoneogenese wie beim Diabetes mellitus Folge eines gesteigerten Fettsäurestoffwechsels der Leber ist. Die erstere Annahme wird auch dadurch unterstützt, daß es mit der vermehrten Fettsäureaufnahme anscheinend auch zu einer besseren Energieausnutzung der Fettsäuren kommt: Da es keine gesteigerte Triglyzeridsynthese unter der Infusion von Laktat zu geben scheint (44), muß die erhöhte Fettsäureaufnahme und die gleichzeitig verzögerte Ketogenese (Tab.18) als eine verbesserte Fettsäureendoxydation gewertet werden. Diese Annahme wird durch eine gesteigerte O_2 -Aufnahmesowie eine entsprechend vermehrte CO_2 -Produktion der Leber unterstützt (30,34,55). Dabei wird eine adäquate Aktivität der Atmungskette durch einen unveränderten β -Hydroxybutyrat / Azetazetat-Quotienten deutlich. Damit kann man diese Änderung der hepatischen Fettsäureverwertung neben der hormonellen Kontrolle und der oben erwähnten energieabhängigen Änderung der Leberdurchblutung als einen zusätzlichen Mechanismus betrachten, der zur Regulation des Energiestoffwechsels der Leber beiträgt. Der mit einer Steigerung der Aktivität eines Stoffwechselvorgangs verbundene Energiemehrbedarf, kann demnach selbst dann, wenn wie in unserem Falle die regulatorische Wirkung der Hormone ausgeschaltet ist, durch organspezifische Maßnahmen gedeckt werden. Dies bedeutet für die Klinik, daß die Wirkungen von Pharmaka, die zusätzlich zur Energieregulation durch die Hormone entweder eine Hemmung der Lipolyse oder eine Steigerung der Glukoneogenese hervorrufen, durch die oben genannte organspezifische Regulation des Energiestoffwechsels kompensiert werden können.

V ZUSAMMENFASSUNG

Seit dem Nachweis eines äquivalenten Substratangebots über die Arteria hepatica und die Vena portae an die Leber (nach Übernachtsfasten unter physiologischen Bedingungen), sowie seit der Einführung der ¹³³Xenon-Inhalationstechnik zur Messung der Leberdurchblutung (12, 16) ist es möglich, Substratbilanzen an der menschlichen Leber zu erheben. Um die Beeinflussung der hepatischen Glukoneogenese durch ein erhöhtes Substratangebot zu untersuchen, wurden die arterio-lebervenenösen Differenzen von Glukose, Laktat, Pyruvat, Glycerin, Alanin, freien Fettsäuren, β -Hydroxybutyrat, Azetazetat an 8 freiwilligen Probanden, 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit während einer 30-minütigen Basalperiode, sowie einer 30-minütigen Infusion von Laktat (0,03 mMol/kg x Min. i.v.), in Abständen von 10 Minuten bestimmt. Gleichzeitig wurde sowohl in der Basal- als auch in der Laktatperiode die Leberdurchblutung registriert. Um störende Einflüsse durch Katheterisierungs- und Infusionstechnik auszuschließen, wurde eine Kontrolluntersuchung bei 9 Personen über 90 Minuten durchgeführt, wobei an Stelle des Laktats 0,9%-ige physiologische Kochsalzlösung infundiert wurde. Das erhöhte Laktatangebot hatte eine Verdoppelung der hepatischen Glukoseproduktion zur Folge, die ausschließlich durch eine Steigerung der Aktivität der Glukoneogenese aus dem angebotenen Laktat zustande kam. Der Anteil der Glykogenolyse an der Glukoseproduktion blieb gleich. Damit kann man sagen, daß sich auch die Aktivität der Glukoneogenese der menschlichen Leber durch ein erhöhtes Substratangebot steigern läßt. Der Anstieg der Stoffwechselraten war die Folge einer Zunahme sowohl der arterio-lebervenenösen Substratdifferenzen als auch der Leberdurchblutung. Die Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels waren von einem signifikanten Anstieg der Fettsäureutilisation und einer Abnahme der Ketogenese begleitet. Letzteres ließ vermuten, daß der Energiebedarf für die gesteigerte Aktivität der Glukoneogenese durch eine stärkere Einschleusung der Fettsäuren in die Endoxydation gedeckt wird. Die Ergebnisse zeigen darüber hinaus, auf welche Weise bei stärkerer körperlicher Tätigkeit, die durch vermehrte Laktatproduktion drohende Azidose und die durch den Glukosemehrverbrauch des Muskels hervorgerufene Hypoglykämie, kompensiert werden können. Damit wird die Bedeutung des Laktats als Präkursor der Glukoneogenese unterstrichen. Zudem wird klar, daß neben einer vermehrten Laktatproduktion des Muskels auch eine gestörte hepatische Laktatverwertung, z.B. bei der Herzinsuffizienz für das Auftreten einer Laktatazidose verantwortlich sein kann. In diesem Zusammenhang ist es für die Klinik wichtig zu

wissen, daß Genuß- und Nahrungsmittel sowie Pharmaka, wie Alkohol (16 a), Fruktose (16) und Biguanide, eine Hemmung der Glukoneogenese aus dem Laktat hervorrufen können. Insulin vermag zwar auch die Glukoneogenese zu unterbinden (16), führt jedoch gleichzeitig zu einer vermehrten Endoxydation der Glukose und damit zu einer verminderten Laktatabgabe durch die Muskulatur (11). Aus den Untersuchungsergebnissen erhält man einen Einblick, wie die Leber ihren Energiehaushalt selbst zu regulieren vermag. So scheint sie sich bei Energiebedarf über eine Durchblutungssteigerung selbst mit Energieträgern versorgen zu können und im Bedarfsfall die Energie der vermehrt aufgenommenen Fettsäuren durch eine erhöhte Endoxydationsrate ökonomischer nützen zu können.

VI E I N Z E L W E R T E

(Tab.I - XVI)

Tabelle I

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen des Substrats Glukose während des Kontrollversuches über 90 Minuten. 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	Min	0	10	20	30	DB	40	50	60	70	DB	80	90	DB
1	R.F.	A	4,85 5,33	4,49 5,33	4,61 5,33	4,73 5,20	76,5	4,58 5,05	4,41 5,22	4,76 5,03	4,44 5,13	76,5	4,46 5,10	4,52 5,06	76,5
2	A.L.	A V	3,93 4,48	4,05 4,66	3,90 4,36	4,05 4,30	73,0	3,90 4,35	4,01 4,33	3,76 4,15	3,72 4,05	74,0	3,91 4,01	3,95 4,59	74,0
3	G.K.	A V	4,77 5,42	4,55 5,45	4,55 5,35	4,67 5,38	73,0	4,70 5,38	4,53 5,27	4,70 5,31	4,55 5,28	76,0	4,51 5,27	4,45 5,11	74,0
4	K.B.	A V	5,20 5,79	5,20 5,70	5,21 5,47	5,12 5,52	70,0	5,20 5,61	5,03 5,55	4,69 5,16	4,90 5,63	72,0	5,02 5,52	5,00 5,49	70,0
5	L.L.	A V	4,64 5,50	4,70 5,56	4,81 5,36	4,72 5,48	76,0	4,90 5,50	4,80 5,30	4,82 5,32	5,00 5,55	70,0	5,00 5,47	4,80 5,33	72,0
6	L.U.	A V	4,83 5,62	4,90 5,69	4,76 5,55	4,84 5,47	80,0	4,80 5,50	4,78 5,52	4,77 5,50	4,85 5,53	70,0	4,90 5,57	4,78 5,63	77,0
7	L.H.	A V	5,23 6,05	4,72 5,69	5,14 5,75	5,12 5,73	80,0	5,23 5,71	4,57 5,35	5,03 5,90	4,78 5,88	78,0	4,82 5,80	4,86 5,70	84,0
8	R.R.	A V	5,69 5,24	5,17 5,70	5,25 5,65	5,20 5,65	82,0	5,03 5,84	5,23 5,90	5,15 5,96	4,97 6,00	85,0	5,21 6,06	5,20 6,00	79,0
9	G.A.	A V	4,20 4,91	4,20 4,48	4,01 4,63	4,00 4,62	83,0	4,38 5,17	4,44 5,19	4,38 5,28	4,38 5,23	81,0	4,32 5,20	4,30 5,18	80,0
$\bar{x}$	SEM	A	4,71 $\pm 0,14$	4,78 $\pm 0,18$	4,69 $\pm 0,16$	4,72 $\pm 0,15$		4,75 $\pm 0,14$	4,65 $\pm 0,12$	4,64 $\pm 0,15$	4,62 $\pm 0,14$		4,68 $\pm 0,14$	4,65 $\pm 0,13$	
$\bar{x}$	SEM	V	5,36 $\pm 0,15$	5,36 $\pm 0,16$	5,28 $\pm 0,16$	5,26 $\pm 0,16$	77,1 1,5	5,34 $\pm 0,15$	5,29 $\pm 0,14$	5,29 $\pm 0,18$	5,76 $\pm 0,19$	75,8 1,7	5,33 $\pm 0,19$	5,34 $\pm 0,14$	76,3 1,4

Tabelle II

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen des Substrats Laktat während des Kontrollversuches über 90 Minuten. 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	Min	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
1	R.F.	A V	0,74 0,63	0,73 0,52	0,72 0,66	0,67 0,58	0,77 0,28	0,60 0,23	0,66 0,24	0,76 0,23	0,63 0,27	0,70 0,33
2	A.L.	A V	0,70 0,43	0,62 0,39	0,57 0,33	0,71 0,47	0,72 0,46	0,72 0,41	0,54 0,26	0,53 0,28	0,53 0,28	0,51 0,39
3	G.K.	A V	0,94 0,54	0,87 0,54	0,97 0,54	0,78 0,44	0,88 0,50	0,78 0,56	0,70 0,46	0,84 0,53	0,38 0,26	0,53 0,40
4	K.B.	A V	0,90 0,67	0,89 0,62	0,90 0,60	0,93 0,62	0,82 0,57	0,72 0,53	0,63 0,46	0,66 0,47	0,64 0,44	0,56 0,42
5	L.L.	A V	1,21 0,89	1,17 0,91	1,12 0,83	1,23 0,90	1,36 0,90	1,31 0,84	1,20 0,68	1,21 0,83	1,06 0,90	1,13 0,90
6	L.U.	A V	0,78 0,57	0,76 0,52	0,73 0,47	0,77 0,43	0,64 0,39	0,63 0,37	0,64 0,33	0,67 0,43	0,69 0,43	0,64 0,33
7	L.H.	A V	0,65 0,32	0,66 0,29	0,67 0,27	0,68 0,30	0,67 0,27	0,69 0,27	0,53 0,27	0,70 0,26	0,57 0,28	0,56 0,30
8	R.R.	A V	1,20 0,82	1,16 0,86	1,12 0,92	1,10 0,91	1,10 0,84	0,92 0,78	0,95 0,78	0,96 0,72	1,01 0,64	1,00 0,63
9	G.A.	A V	0,57 0,35	0,51 0,34	0,52 0,35	0,50 0,34	0,49 0,33	0,47 0,32	0,45 0,32	0,49 0,30	0,50 0,31	0,48 0,29
$\bar{X}$ SEM		A	0,86 +0,08	0,82 +0,08	0,82 +0,08	0,82 +0,08	0,83 +0,09	0,76 +0,08	0,70 +0,08	0,76 +0,07	0,67 +0,08	0,68 +0,08
$\bar{X}$ SEM		V	0,58 +0,07	0,56 +0,07	0,55 +0,07	0,56 +0,07	0,50 +0,08	0,48 +0,07	0,42 +0,06	0,45 +0,07	0,42 +0,07	0,44 +0,07

Tabelle IV

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen des Substrats Alanin während des Kontrollversuches über 90 Minuten, 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	Min	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
1	R.F.	A V	0,21 0,18	0,22 0,17	0,21 0,16	0,21 0,17	0,21 0,18	0,23 0,18	0,24 0,19	0,23 0,18	0,22 0,16	0,22 0,15
2	A.L.	A V	0,17 0,16	0,16 0,14	0,15 0,12	0,14 0,10	0,13 0,11	0,14 0,11	0,13 0,11	0,13 0,12	0,12 0,11	0,14 0,11
3	G.K.	A V	0,11 0,06	0,12 0,06	0,12 0,07	0,11 0,06	0,11 0,05	0,09 0,05	0,10 0,06	0,11 0,06	0,11 0,05	0,10 0,05
4	K.B.	A V	0,28 0,22	0,27 0,20	0,28 0,18	0,25 0,19	0,26 0,18	0,24 0,16	0,23 0,17	0,21 0,15	0,23 0,16	0,21 0,16
5	L.L.	A V	0,25 0,15	0,27 0,13	0,30 0,13	0,28 0,14	0,30 0,14	0,27 0,17	0,27 0,15	0,28 0,13	0,25 0,13	0,22 0,11
6	L.U.	A V	0,28 0,24	0,28 0,21	0,29 0,19	0,26 0,20	0,30 0,20	0,28 0,20	0,27 0,21	0,28 0,17	0,24 0,13	0,28 0,15
7	L.H.	A V	0,40 0,28	0,41 0,27	0,42 0,27	0,41 0,27	0,42 0,25	0,40 0,25	0,39 0,20	0,39 0,21	0,39 0,28	0,39 0,29
8	R.R.	A V	0,28 0,24	0,27 0,22	0,29 0,23	0,30 0,23	0,30 0,20	0,27 0,24	0,30 0,23	0,27 0,21	0,28 0,22	0,27 0,20
9	G.A.	A V	0,33 0,27	0,33 0,28	0,28 0,23	0,27 0,20	0,30 0,27	0,29 0,26	0,29 0,25	0,28 0,23	0,27 0,23	0,30 0,25
$\bar{X}$	SEM	A	0,26 $\pm 0,03$	0,26 $\pm 0,03$	0,26 $\pm 0,03$	0,25 $\pm 0,03$	0,26 $\pm 0,03$	0,25 $\pm 0,03$	0,25 $\pm 0,03$	0,24 $\pm 0,03$	0,23 $\pm 0,03$	0,24 $\pm 0,03$
$\bar{X}$	SEM	V	0,20 $\pm 0,02$	0,19 $\pm 0,02$	0,18 $\pm 0,02$	0,17 $\pm 0,02$	0,17 $\pm 0,02$	0,18 $\pm 0,02$	0,17 $\pm 0,02$	0,16 $\pm 0,02$	0,16 $\pm 0,02$	0,16 $\pm 0,03$

Tabelle V

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen des Substrats Glycerin während des Kontrollversuches über 90 Minuten, 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	Min	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
1	R.F. A V		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	A.L. A V		0,06 0,03	0,07 0,04	0,07 0,03	0,08 0,04	0,06 0,04	0,07 0,03	0,07 0,03	0,07 0,04	0,07 0,04	0,09 0,05
3	G.K. A V		0,17 0,05	0,19 0,07	0,18 0,09	0,19 0,09	0,17 0,07	0,17 0,08	0,18 0,08	0,18 0,07	0,18 0,11	0,18 0,11
4	K.B. A V		0,14 0,05	0,14 0,06	0,15 0,06	0,13 0,06	0,10 0,04	0,11 0,03	0,11 0,02	0,10 0,03	0,11 0,04	0,12 0,03
5	L.L. A V		0,16 0,07	0,16 0,07	0,17 0,08	0,16 0,08	0,15 0,07	0,15 0,07	0,14 0,07	0,14 0,07	0,14 0,06	0,16 0,07
6	L.U. A V		0,22 0,10	0,22 0,11	0,21 0,11	0,20 0,10	0,18 0,12	0,18 0,12	0,18 0,11	0,19 0,10	0,20 0,09	0,19 0,11
7	L.H. A V		0,34 0,22	0,28 0,17	0,24 0,16	0,24 0,16	0,20 0,09	0,20 0,08	0,19 0,07	0,18 0,07	0,18 0,10	0,17 0,09
8	R.R. A V		0,17 0,05	0,21 0,07	0,16 0,07	0,17 0,07	0,20 0,06	0,22 0,10	0,23 0,13	0,22 0,11	0,23 0,11	0,24 0,12
9	G.A. A V		0,16 0,07	0,15 0,04	0,13 0,04	0,12 0,03	0,11 0,04	0,11 0,04	0,11 0,03	0,11 0,04	0,09 0,03	0,09 0,03
$\bar{X}$ SEM	A		0,176 +0,028	0,177 +0,022	0,163 +0,018	0,159 +0,018	0,155 +0,021	0,149 +0,019	0,149 +0,019	0,148 +0,018	0,150 +0,020	0,155 +0,018
$\bar{X}$ SEM	V		0,081 +0,021	0,079 +0,016	0,079 +0,015	0,080 +0,014	0,067 +0,010	0,066 +0,011	0,068 +0,014	0,067 +0,010	0,067 +0,011	0,067 +0,013

Tabelle VI

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen der freien Fettsäuren während des Kontrollversuches über 90 Minuten. 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	Min	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
1	R.F. A V		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	A.L. A V		0,70 0,59	0,75 0,62	0,72 0,54	0,83 0,57	0,63 0,53	0,79 0,65	0,67 0,70	0,96 0,76	1,05 0,80	0,90 0,80
3	G.K. A V		0,67 0,51	0,95 0,56	0,95 0,61	0,95 0,65	0,97 0,69	0,96 0,60	0,93 0,61	1,07 0,60	1,12 0,75	1,01 0,65
4	K.B. A V		1,10 0,95	1,07 0,80	1,05 0,77	1,05 0,75	1,00 0,67	0,96 0,66	0,94 0,68	0,96 0,69	1,17 0,77	1,21 0,78
5	L.L. A V		0,42 0,35	0,40 0,33	0,38 0,32	0,37 0,34	0,38 0,32	0,42 0,32	0,46 0,33	0,51 0,34	0,57 0,36	0,61 0,39
6	L.U. A V		0,55 0,46	0,55 0,48	0,55 0,51	0,55 0,52	0,60 0,54	0,63 0,55	0,65 0,57	0,62 0,55	0,61 0,53	0,62 0,56
7	L.H. A V		0,40 0,36	0,37 0,31	0,36 0,31	0,36 0,28	0,33 0,23	0,30 0,23	0,26 0,20	0,30 0,21	0,31 0,21	0,32 0,22
8	K.R. A V		1,23 0,85	1,25 0,86	1,19 0,69	1,18 0,96	1,18 0,97	1,31 1,09	1,41 1,23	1,41 1,19	1,50 1,24	1,49 1,22
9	G.A. A V		1,22 0,86	1,19 0,73	1,02 0,72	1,07 0,70	1,03 0,79	0,88 0,68	0,92 0,66	0,95 0,76	0,96 0,78	1,00 0,82
$\bar{x}$ SEM	A		0,81 ±0,12	0,82 ±0,12	0,78 ±0,11	0,79 ±0,11	0,79 ±0,11	0,78 ±0,12	0,81 ±0,12	0,86 ±0,13	0,91 ±0,14	0,90 ±0,13
$\bar{x}$ SEM	V		0,60 ±0,08	0,50 ±0,07	0,53 ±0,07	0,60 ±0,08	0,56 ±0,08	0,60 ±0,09	0,62 ±0,11	0,64 ±0,11	0,68 ±0,11	0,68 ±0,11

Tabelle VII

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen des Substrats β -Hydroxybutyrat während des Kontrollversuches über 90 Minuten, 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	Min	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
1	R.F.	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	V	V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	A.L.	A	0,82	0,75	0,68	0,75	0,82	0,94	1,00	1,03	1,14	1,23
	V	V	0,94	1,10	1,12	1,17	1,27	1,22	1,27	1,31	1,30	1,38
3	G.K.	A	0,34	0,40	0,46	0,64	0,64	0,65	0,73	0,68	0,80	0,83
	V	V	0,54	0,80	0,90	0,96	1,00	1,07	1,16	1,25	1,33	1,41
4	K.B.	A	0,82	0,81	0,79	0,81	0,86	0,80	0,75	0,95	1,20	1,51
	V	V	1,02	1,00	0,98	1,02	1,01	0,99	0,97	1,44	1,44	1,03
5	L.L.	A	0,22	0,24	0,28	0,25	0,24	0,26	0,27	0,30	0,38	0,43
	V	V	0,33	0,33	0,34	0,35	0,33	0,38	0,42	0,50	0,59	0,67
6	L.H.	A	0,15	0,19	0,24	0,33	0,25	0,25	0,37	0,43	0,44	0,51
	V	V	0,39	0,43	0,46	0,56	0,58	0,61	0,64	0,70	0,73	0,74
7	J.H.	A	0,07	0,08	0,08	0,08	0,06	0,08	0,07	0,07	0,07	0,07
	V	V	0,14	0,13	0,12	0,12	0,10	0,11	0,10	0,12	0,10	0,10
8	R.B.	A	0,17	0,18	0,21	0,21	0,21	0,20	0,27	0,28	0,27	0,28
	V	V	0,27	0,25	0,29	0,27	0,28	0,37	0,37	0,43	0,55	0,56
9	G.A.	A	0,51	0,50	0,46	0,46	0,46	0,46	0,51	0,50	0,51	0,55
	V	V	0,69	0,66	0,59	0,61	0,61	0,63	0,68	0,67	0,67	0,70
$\bar{x}$		A	0,39	0,40	0,40	0,44	0,45	0,47	0,50	0,53	0,60	0,68
SEM			$\pm 0,11$	$\pm 0,10$	$\pm 0,09$	$\pm 0,10$	$\pm 0,10$	$\pm 0,11$	$\pm 0,11$	$\pm 0,12$	$\pm 0,14$	$\pm 0,17$
$\bar{x}$		V	0,54	0,59	0,60	0,63	0,65	0,67	0,70	0,80	0,88	0,94
SEM			$\pm 0,11$	$\pm 0,13$	$\pm 0,13$	$\pm 0,14$	$\pm 0,15$	$\pm 0,14$	$\pm 0,14$	$\pm 0,17$	$\pm 0,19$	$\pm 0,21$

Tabelle VIII

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen des Substrats Azetazetat während des Kontrollversuches über 90 Minuten, 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	Min	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
1	R.F.	A	0,08	0,10	0,09	0,10	0,09	0,08	0,09	0,11	0,15	0,15
		V	0,25	0,25	0,26	0,24	0,20	0,22	0,22	0,25	0,31	0,34
2	A.J.	A	0,33	0,24	0,36	0,38	0,41	0,44	0,42	0,42	0,47	0,45
		V	0,46	0,49	0,51	0,54	0,55	0,56	0,57	0,58	0,58	0,59
3	G.K.	A	0,07	0,11	0,13	0,22	0,22	0,24	0,26	0,27	0,31	0,29
		V	0,21	0,30	0,36	0,40	0,41	0,44	0,46	0,45	0,49	0,52
4	K.B.	A	0,06	0,06	0,06	0,07	0,05	0,06	0,05	0,08	0,11	0,13
		V	0,07	0,08	0,08	0,08	0,08	0,09	0,10	0,12	0,15	0,18
5	L.L.	A	0,13	0,13	0,13	0,12	0,15	0,16	0,17	0,19	0,22	0,23
		V	0,24	0,23	0,23	0,22	0,26	0,28	0,32	0,33	0,34	0,36
6	L.U.	A	0,09	0,13	0,18	0,18	0,18	0,19	0,20	0,20	0,22	0,22
		V	0,29	0,30	0,32	0,32	0,36	0,38	0,43	0,39	0,40	0,40
7	L.H.	A	0,08	0,09	0,09	0,08	0,07	0,09	0,10	0,10	0,09	0,10
		V	0,14	0,14	0,14	0,12	0,18	0,14	0,18	0,17	0,16	0,16
8	R.R.	A	0,06	0,06	0,07	0,06	-	0,04	0,05	0,06	0,09	0,09
		V	0,09	0,11	0,13	0,13	-	0,16	0,17	0,20	0,20	0,20
9	G.A.	A	0,12	0,12	0,11	0,13	0,16	0,14	0,14	0,15	0,09	0,09
		V	0,23	0,22	0,24	0,21	0,24	0,30	0,23	0,22	0,16	0,16
Σ	SFM	A	0,11	0,13	0,14	0,15	0,17	0,16	0,16	0,18	0,19	0,19
			+0,03	+0,03	+0,03	+0,03	+0,04	+0,04	+0,04	+0,04	+0,04	+0,04
Σ	SFM	V	0,22	0,24	0,25	0,26	0,28	0,28	0,30	0,30	0,31	0,32
			+0,04	+0,04	+0,05	+0,05	+0,06	+0,05	+0,05	+0,05	+0,05	+0,05

Tabelle IX
Arterielle und lebervenöse Glukosekonzentrationen vor und während Laktatinfusion
15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	Min	Basalperiode					DB	Laktatinfusion					DB
			0	10	20	30	40		50	60	70			
1	G.B.	A V	3,86 4,41	3,86 4,57	3,89 4,58	3,97 4,61	73,0	3,87 5,38	3,89 5,14	3,88 4,92	4,70 5,59	98,0		
2	B.S.	A V	4,00 4,77	3,93 4,70	4,08 4,75	4,05 4,84	81,0	4,12 4,70	4,30 4,91	4,05 4,77	4,26 4,77	107,0		
3	E.M.	A V	5,28 5,50	5,22 5,45	5,06 5,56	5,06 5,67	73,0	5,00 5,72	5,22 5,67	5,00 5,72	5,11 5,78	102,0		
4	F.S.	A V	4,33 4,52	4,48 5,13	4,53 5,14	4,73 5,13	70,0	4,66 5,78	4,80 5,49	4,84 5,62	4,98 5,49	112,0		
5	K.H.	A V	3,97 4,15	3,93 4,30	4,00 4,41	4,25 4,80	76,0	4,05 4,95	4,08 4,70	3,76 4,60	3,76 4,66	98,0		
6	H.K.	A V	4,73 5,58	5,20 6,08	5,38 6,16	4,73 5,60	70,0	5,16 6,39	5,42 5,96	4,77 6,50	5,28 6,68	102,0		
7	K.G.	A V	5,27 5,85	5,15 5,45	5,03 5,45	5,05 5,50	85,0	5,05 5,85	4,88 5,85	4,92 5,80	4,92 5,88	120,0		
8	B.K.	A V	4,01 4,90	4,52 4,80	4,23 4,74	3,74 4,44	97,0	3,89 4,72	4,27 5,02	4,32 5,12	4,68 5,60	117,0		
$\bar{x}$	SEM	A	4,43 +0,21	4,54 +0,21	4,52 +0,20	4,45 +0,18		4,47 78,1	4,50 +0,20	4,55 +0,22	4,71 +0,18	107,0		
$\bar{x}$	SEM	V	5,07 +0,21	5,06 +0,21	5,10 +0,21	5,07 +0,17	+0,033	5,44 +0,22	5,34 +0,16	5,39 +0,22	5,56 +0,23	+0,030		

Tabelle X

Arterielle und lebervenöse Laktatkonzentrationen vor und während
Laktatinfusion. 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	Min	B a s a l p e r i o d e				L a k t a t i n f u s i o n			
			0	10	20	30	40	50	60	70
1	G.B.	A V	0,58 0,56	0,37 0,49	0,49 0,42	0,56 0,43	0,82 0,57	0,83 0,64	1,22 0,61	1,84 0,71
2	B.S.	A V	1,07 0,81	0,83 0,73	1,01 0,81	0,87 0,72	1,34 1,17	2,61 1,57	2,47 1,47	2,70 1,68
3	E.M.	A V	0,58 0,50	0,58 0,50	0,57 0,49	0,73 0,58	1,30 0,94	1,98 1,60	2,31 1,68	2,60 2,01
4	F.S.	A V	1,27 1,18	1,09 0,88	0,94 0,79	0,94 0,78	1,79 0,90	2,36 1,32	2,24 1,24	2,43 1,24
5	K.H.	A V	0,98 0,82	0,84 0,59	0,90 0,65	0,70 0,46	1,87 0,99	2,20 1,13	2,26 1,43	2,27 1,91
6	H.K.	A V	0,52 0,39	0,52 0,32	0,51 0,32	0,62 0,40	1,42 0,83	1,63 0,87	1,77 0,90	2,11 1,18
7	K.G.	A V	0,61 0,44	0,58 0,43	0,61 0,32	0,80 0,37	1,66 0,79	1,88 1,03	1,88 1,44	2,07 1,47
8	B.K.	A V	0,27 0,17	0,40 0,16	0,33 0,16	0,26 0,14	1,05 0,37	1,14 0,58	1,33 0,55	1,32 0,62
$\bar{x}$ SEM		A	0,73 $\pm 0,12$	0,70 $\pm 0,08$	0,67 $\pm 0,09$	0,69 $\pm 0,08$	1,41 $\pm 0,13$	1,83 $\pm 0,21$	1,93 $\pm 0,17$	2,16 $\pm 0,16$
$\bar{x}$ SEM		V	0,61 $\pm 0,11$	0,51 $\pm 0,08$	0,50 $\pm 0,08$	0,48 $\pm 0,07$	0,82 $\pm 0,09$	1,09 $\pm 0,14$	1,17 $\pm 0,15$	1,30 $\pm 0,17$

Tabelle XI

Arterielle und lebervenöse Pyruvatkonzentrationen vor und während der Laktinfusion. 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	Min	Basalperiode				Laktatinfusion								
			0	10	20	30	40	50	60	70					
1	G.B.	A	0,06	0,04	0,04	0,04	0,07	0,06	0,06	0,07	V	0,04	0,05	0,05	0,05
		V	0,04	0,04	0,03	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05		0,05			
2	B.S.	A	0,05	0,05	0,05	0,05	0,11	0,10	0,09	0,11	V	0,05	0,09	0,09	0,09
		V	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,09	0,09	0,09		0,09			
3	E.M.	A	0,08	0,07	0,06	0,06	0,08	0,12	0,11	0,11	V	0,06	0,05	0,05	0,05
		V	0,06	0,07	0,06	0,05	0,07	0,09	0,09	0,10		0,10			
4	F.S.	A	0,07	0,06	0,06	0,06	0,09	0,08	0,11	0,10	V	0,06	0,08	0,06	0,07
		V	0,06	0,05	0,05	0,04	0,06	0,08	0,08	0,06		0,07			
5	K.H.	A	0,06	0,06	0,06	0,07	0,07	0,11	0,11	0,11	V	0,07	0,09	0,09	0,09
		V	0,04	0,04	0,04	0,04	0,07	0,09	0,09	0,09		0,09			
6	H.K.	A	0,03	0,03	0,03	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03	V	0,04	0,05	0,05	0,06
		V	0,03	0,02	0,02	0,03	0,04	0,05	0,05	0,05		0,06			
7	K.G.	A	0,05	0,06	0,06	0,06	0,05	0,07	0,06	0,05	V	0,05	0,07	0,06	0,05
		V	0,04	0,05	0,05	0,05	0,06	0,08	0,08	0,08		0,09			
8	B.K.	A	0,06	0,07	0,06	0,07	0,07	0,08	0,09	0,09	V	0,07	0,08	0,09	0,09
		V	0,03	0,03	0,04	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04		0,04			
$\bar{x}$ SEM			0,057 $\pm 0,005$	0,054 $\pm 0,004$	0,055 $\pm 0,004$	0,054 $\pm 0,004$	0,068 $\pm 0,005$	0,083 $\pm 0,010$	0,082 $\pm 0,011$	0,082 $\pm 0,011$					
$\bar{x}$ SEM			0,042 $\pm 0,005$	0,045 $\pm 0,004$	0,043 $\pm 0,005$	0,043 $\pm 0,003$	0,055 $\pm 0,004$	0,071 $\pm 0,007$	0,069 $\pm 0,007$	0,074 $\pm 0,008$					

Tabelle XIII

Arterielle und lebervenöse Glycerinkonzentrationen vor und während der Laktatinfusion. 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr, Name		B a s a l p e r i o d e					L a k t a t i n f u s i o n				
		Min	0	10	20	30	40	50	60	70	
1	G.B.	A	-	-	-	-	-	-	-	-	
		V	-	-	-	-	-	-	-	-	
2	B.S.	A	-	-	-	-	-	-	-	-	
		V	-	-	-	-	-	-	-	-	
3	E.M.	A	0,09	0,06	0,07	0,12	0,11	0,09	0,08	0,08	
		V	0,03	0,03	0,03	0,02	0,04	0,03	0,03	0,03	
4	F.S.	A	0,06	0,08	0,10	0,11	0,10	0,10	0,11	0,11	
		V	0,02	0,04	0,04	0,04	0,04	0,05	0,05	0,04	
5	K.H.	A	0,11	0,11	0,10	0,16	0,20	0,16	0,13	0,14	
		V	0,02	0,03	0,03	0,04	0,06	0,04	0,03	0,03	
6	H.K.	A	-	-	-	-	-	-	-	-	
		V	-	-	-	-	-	-	-	-	
7	K.G.	A	0,12	0,10	0,08	0,09	0,10	0,08	0,11	0,10	
		V	0,04	0,04	0,03	0,02	0,03	0,03	0,03	0,03	
8	B.K.	A	0,11	0,11	0,11	0,09	0,09	0,10	0,11	0,12	
		V	0,04	0,05	0,03	0,03	0,03	0,02	0,03	0,03	
$\bar{x}$ SEM		A	0,097 +0,009	0,093 +0,010	0,091 +0,008	0,112 +0,014	0,120 +0,020	0,107 +0,014	0,110 +0,008	0,110 +0,011	
		V	0,030 +0,005	0,036 +0,004	0,030 +0,002	0,032 +0,004	0,040 +0,007	0,033 +0,005	0,035 +0,003	0,033 +0,003	

Tabelle XIV

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen von β -Hydroxybutyrat, vor und während der Laktatinfusion. 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	Min	B a s a l p e r i o d e				L a k t a t i n f u s i o n			
			0	10	20	30	40	50	60	70
1	G.B. A V		0,31 0,77	0,27 0,77	0,51 0,75	0,60 0,89	0,59 0,80	0,45 0,71	0,43 0,69	0,38 0,67
2	B.S. A V		- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
3	E.M. A V		0,16 0,40	0,34 0,67	0,30 0,66	0,39 0,66	0,26 0,58	0,28 0,33	0,23 0,32	0,14 0,29
4	F.S. A V		0,44 0,70	0,38 0,60	0,42 0,62	0,46 0,69	0,42 0,56	0,44 0,48	0,38 0,43	0,31 0,39
5	K.H. A V		0,24 0,39	0,19 0,37	0,26 0,45	0,28 0,53	0,32 0,55	0,40 0,50	0,43 0,45	0,38 0,40
6	H.K. A V		0,40 0,80	0,45 0,98	0,56 1,03	0,55 0,98	0,61 0,84	0,53 0,88	0,61 0,86	0,51 0,86
7	K.G. A V		0,29 0,41	0,34 0,39	0,35 0,36	0,31 0,40	0,30 0,36	0,27 0,30	0,24 0,28	0,21 0,32
8	B.K. A V		- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
	$\bar{x}$ SEM	A	0,309 +0,042	0,327 +0,036	0,399 +0,048	0,430 +0,052	0,415 +0,062	0,396 +0,042	0,386 +0,057	0,320 +0,053
	$\bar{x}$ SEM	V	0,580 +0,080	0,629 +0,095	0,645 +0,096	0,693 +0,089	0,612 +0,073	0,531 +0,092	0,503 +0,092	0,488 +0,092

Tabelle XV

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen der freien Fettsäuren vor und während der Laktatinfusion. 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	Basal periode					Laktatinfusion					
		A	Min	o	10	20	30	40	50	60	70	
1	G.B.	A V	0,71 0,47	0,69 0,47	0,67 0,49	0,70 0,52	0,74 0,55	0,82 0,49	0,74 0,52	0,74 0,51	0,84 0,51	
2	B.S.	A V	0,51 0,50	0,56 0,46	0,51 0,50	0,59 0,51	0,56 0,46	0,63 0,55	0,62 0,56	0,61 0,53		
3	E.M.	A V	0,67 0,49	0,59 0,41	0,54 0,44	0,45 0,41	0,42 0,36	0,52 0,39	0,55 0,48	0,52 0,47		
4	F.S.	A V	0,55 0,55	0,58 0,52	0,56 0,51	0,59 0,51	0,66 0,55	0,66 0,57	0,64 0,57	0,66 0,60		
5	K.H.	A V	0,71 0,47	0,75 0,46	0,72 0,46	0,76 0,50	1,01 0,78	0,94 0,73	0,99 0,71	0,91 0,76		
6	H.K.	A V	0,79 0,64	0,73 0,61	0,73 0,60	0,79 0,58	0,92 0,72	0,99 0,83	1,00 0,78	0,99 0,68		
7	K.G.	A V	0,91 0,64	0,86 0,63	0,80 0,56	0,77 0,60	0,87 0,70	0,80 0,63	0,95 0,73	0,95 0,67		
8	B.K.	A V	1,19 0,97	1,21 1,04	1,15 1,01	1,04 0,76	0,86 0,73	1,07 0,82	1,23 0,93	1,36 1,11		
$\bar{x}$	SEM	A	0,754 ±0,077	0,746 ±0,075	0,710 ±0,073	0,712 ±0,063	0,754 ±0,070	0,802 ±0,068	0,839 ±0,084	0,856 ±0,094		
$\bar{x}$	SEM	V	0,591 ±0,059	0,574 ±0,072	0,569 ±0,065	0,548 ±0,036	0,606 ±0,053	0,624 ±0,055	0,658 ±0,054	0,665 ±0,072		

Tabelle XVI

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen von Azetazetat, vor und während der Laktatinfusion. 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	Basal periode					Laktationfusion				
		Min	o	10	20	30	40	50	60	70	
1	G.B.	A	0,17	0,15	0,21	0,21	0,20	0,19	0,18	0,19	
		V	0,32	0,35	0,34	0,37	0,37	0,33	0,33	0,30	
2	B.S.	A	0,09	0,10	0,11	0,10	0,13	0,12	0,11	0,09	
		V	0,19	0,19	0,22	0,21	0,24	0,16	0,14	0,13	
3	E.M.	A	0,14	0,21	0,22	0,22	0,22	0,17	0,16	0,11	
		V	0,33	0,36	0,35	0,35	0,31	0,27	0,24	0,19	
4	F.S.	A	0,29	0,29	0,35	0,30	0,34	0,33	0,31	0,28	
		V	0,57	0,60	0,60	0,58	0,59	0,54	0,51	0,48	
5	K.H.	A	0,17	0,18	0,18	0,18	0,20	0,24	0,24	0,22	
		V	0,28	0,29	0,30	0,33	0,35	0,39	0,38	0,35	
6	H.K.	A	0,23	0,28	0,33	0,33	0,32	0,29	0,31	0,30	
		V	0,48	0,53	0,56	0,54	0,53	0,55	0,52	0,57	
7	K.G.	A	0,13	0,12	0,12	0,14	0,13	0,11	0,08	0,09	
		V	0,20	0,26	0,25	0,28	0,20	0,17	0,15	0,16	
8	B.K.	A	0,34	0,34	0,36	0,36	0,36	0,35	0,32	0,33	
		V	0,58	0,57	0,57	0,61	0,67	0,64	0,61	0,60	
	$\bar{x}$	A	0,195	0,206	0,235	0,232	0,239	0,223	0,212	0,201	
	SEM		$\pm 0,030$	$\pm 0,030$	$\pm 0,036$	$\pm 0,033$	$\pm 0,033$	$\pm 0,033$	$\pm 0,033$	$\pm 0,034$	
	$\bar{y}$	V	0,369	0,394	0,396	0,409	0,408	0,380	0,358	0,346	
	SEM		$\pm 0,055$	$\pm 0,054$	$\pm 0,054$	$\pm 0,053$	$\pm 0,059$	$\pm 0,064$	$\pm 0,062$	$\pm 0,066$	

VII L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1 Bearn, A.G., Billing, B.H. and S. Sherlock, 1951.
Hepatic glucose output and hepatic insulin sensitivity in diabetes mellitus
Lancet, 261, 698.
- 2 Bergmeyer, H.U., 1970
Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie, Weinheim.
- 3 Bergmeyer, H.U., Bernt, E., Schmidt, F. und H. Stork, 1970.
D-Glucose Bestimmung mit Hexokinase und Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase
in Methoden der enzymatischen Analyse, Band II, Verlag Chemie, Weinheim,
1163.
- 4 Berne, R.M., Rubio, R., Dobson, J.G., jr. and R.R. Curnish, 1971.
Adenosine and adenine nucleotides as possible mediators of cardiac and
skeletal muscle blood flow regulation. *Circ. Research*, 28, Suppl., 115.
- 5 Biggs, R. and R.G. Mac Farlane, 1962.
Human Blood Coagulation and its Disorders,
Blackwell, Sc. Publications, Oxford, 1962.
- 6 Boberg, J., Carlson, L.A. and U. Freyschuss, 1972.
Determination of splanchnic secretion rate of plasma triglycerides and
of total and splanchnic turnover of plasma free fatty acids in man.
Europ. J.Clin. Invest., 2, 123.
- 7 Bondy, P.K., D.F. James and B.W. Farrar, 1949.
Studies of the role of the liver in human carbohydrate metabolism by
the venous catheter technic.
I. Normal subjects under fasting conditions and following the injection
of glucose.
J. Clin. Invest., 28, 238.
- 8 Bradley, S.E., Ingelfinger, F.J., Bradley, G.P. and J.J. Curry, 1945.
The estimation of hepatic blood flow in man.
J. Clin. Invest., 24, 890.
- 9 Braunwald, E. and H.J.C. Swan, 1968.
Cooperative study on cardiac catheterization.
Circulation, 37, Suppl. III.
- 10 Bücher, Th. und R. Scholz, 1965.
Symposium on gluconeogenesis.
Vortrag, Nashville, U.S.A.
- 11 Cahill, G.F., 1971.
Physiology of insulin in man.
Diabetes, 20, 785.
- 12 Conn, H.Jr., Brookhaven, New York, 1955
J.Clin. Invest., 34, 916
- 13 Cori, C.F. and G.T. Cori, 1929.
Glykogen formation in the liver from d- and l-lactic acid.
J. Biol. Chem., 81, 389.

- 14 Cournand, A. and H.A. Ranges, 1941
Catheterization of right auricle in man.
Proc. Exper. Biol. Med., 46, 462.
- 15 Czok, R. und W. Lamprecht, 1970.
Pyruvat, Phosphoenolpyruvat und D-Glycerat-2-phosphat.
Bergmeyer, H.U.:Methoden der enzymatischen Analyse
Bd. II., Verlag Chemie, Weinheim 1970, 1407.
- 16 Dietze, G. 1973
Untersuchungen über den Stoffwechsel der menschlichen Leber mit Hilfe
der Kathetertechnik sowie einer neuen Methodik zur Messung der
Leberdurchblutung.
Habilitationsschrift, Dissertationsdruck Schön, München.
- 16a Dietze, G., Wicklmayr, M., Hepp, K.D., Grunst, J., 1973
Glykogenolyse und Glukoneogenese der menschlichen Leber unter
dem Einfluß von Äthanol.
Verl. Dt. Ges. Inn. Med. 79, 911
- 17 Duncombe, W.G., 1963.
The colorimetric microdetermination of long-chain fatty acids.
Biochem. J., 88, 7.
- 18 Eggstein, M. und F.H. Kreutz, 1966.
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe.
Klin. Wschr., 44, 262.
- 19 Exton, J.H., Corbin, J.G. and S.C. Harper, 1967.
Control of gluconeogenesis in liver: I. General features of gluconeogenesis in the perfused livers of rats.
J. Biol. Chem., 242, 2622.
- 20 Exton, J.H., Mallette, L.E., Jefferson, L.S., Wong, E.H.A., Friedmann, N., Miller, T.B., jr. and C.R. Park, 1970.
The hormonal control of hepatic gluconeogenesis.
Rec. Progr. in Horm. Res., 26, 411.
- 21 Exton, J.H., 1972.
Gluconeogenesis.
Metabolism, 21, 945.
- 22 Felig, P., Owen, O.E., Wahren, S. and G.F. Cahill, jr., 1969.
Amino acid metabolism during prolonged starvation.
J. Clin. Invest., 48, 584.
- 23 Felig, P., Pozefsky, T., Marliss, E. and G.F. Cahill, jr., 1970.
Alanine: key role in gluconeogenesis.
Science, 167, 1003.
- 23a Felig, P. and J. Wahren, 1971
Amino acid metabolism in exercising man.
J. Clin. Invest. 50, 2703.
- 24 Hagenfeldt, L., Wahren, J., Pernow, B. and L. Räf, 1972
Uptake of individual free fatty acids by skeletal muscle and liver in man.
J. Clin. Invest., 51, 2324.

- 25 Hamilton, W.F., Moore, J.W., Kinsman, J.M. and R.G. Spurling, 1928.
Simultaneous determination of the greater and lesser circulation time, of the mean velocity of blood flow through the heart and lungs, of the cardiac output and an approximation of the amount of blood actively circulating in the heart and lungs.
Amer. J. Physiol., 85, 377.
- 26 Hausamen, T.U., Helger, R., Rick, W. and W. Gross, 1967.
Optimal conditions for the determination of serum alkaline phosphatase by the new kinetic method.
Clin. Chim. Acta, 15, 241.
- 27 Havel, R.J., Kane, J.P., Balasse, E.O., Segel, N. and L.V. Basso, 1970.
Splanchnic metabolism of free fatty acids and production of very low density lipoproteins in normotriglyceridemic and hypertriglyceridemic humans.
J. Clin. Invest., 49, 2017.
- 28 Hohorst, H.J., 1970.
L - (+) - Lactat.
in: Bergmeyer, H.U., *Methoden der enzymatischen Analyse*, Band II, Verlag Chemie, Weinheim, 1970, 1425.
- 29 Hultman, E. and L.H. Nilsson, 1971.
Liver glycogen in man
in: Pernow, B. and Saltin, B., *Muscle Metabolism During Exercise*, Plenum Press, New York, 1971, 143.
- 30 Karetzky, M.S. and S.M. Cain, 1969.
Oxygen uptake stimulation following Na-(+)-lactate infusion in anesthetized dogs.
Amer. J. Physiol., 216, 1486.
- 31 Karmen, A., 1955.
Transaminase activity in human blood.
J. Clin. Invest., 34, 126.
- 32 Kety, S., 1951.
The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues.
Pharmacol. Rev., 3, 1.
- 33 Kohn, J., 1964.
Zur Technik der Celluloseazetat- Elektrophorese.
Ärztl. Laborat., 10, 233.
- 34 Kramer, K., Driessen, G. and H. Brechtelsbauer, 1971.
Lactate elimination and O₂-consumption of the liver in narcotized dogs.
Pflügers Arch., 330, 195.
- 35 Krebs, H.A., Freedland, R.A., Hems, R. and M. Stubbs, 1969.
Inhibition of hepatic gluconeogenesis by ethanol.
Biochem. J., 112, 117.

- 36 Kreisberg, R.A., 1968.
Glucose metabolism in normal and obese subjects.
Effect of phenformin.
Diabetes, 17, 481.
- 37 Kreisberg, R.A., Pennington, L.F. and B.R. Boshell, 1970
Lactate turnover and gluconeogenesis in normal and obese humans.
Diabetes, 19, 53.
- 38 Kreisberg, R.A., Siegal, A.M. and W.C. Owen, 1971.
Hyperlactic acidemia in man: ethanol-phenformin synergism.
Diabetes, 20, Suppl. 1, 324.
- 39 Kreyszig, E., 1967.
Statistische Methoden und ihre Anwendungen.
Verlag Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen, 1967.
- 40 Lundsgaard, E., 1938.
Metabolism of the aerobic working muscle.
Bull. Johns Hopkins Hosp., 63, 15.
- 41 Madison, L.L., Combes, B., Reuben, A. and W. Strickland, 1960.
The physiological significance of the secretion of endogenous insulin
into the portal circulation III. Evidence for a direct immediate
effect of insulin on the balance of glucose across the liver.
J. Clin. Invest., 39, 507.
- 42 Mayes, P.A. and J.M. Felts, 1967.
Regulation of fat metabolism in the liver.
Nature (London), 215, 716.
- 43 McGarry, J.D. and D.W. Forster, 1971.
The regulation of ketogenesis from octanoic acid. The role of the
tricarboxylic acid cycle and fatty acid synthesis.
J. Biol. Chem., 246, 1149.
- 44 McGarry, J.D. and D.W. Forster, 1972.
Regulation of ketogenesis and clinical aspects of the ketotic state.
Metabolism, 21, 421.
- 45 Mellanby, J. und D.H. Williamson, 1970.
Acetacetat.
in: Bergmeyer, H.U.,
Methoden der enzymatischen Analyse, Band II, Verlag Chemie,
Weinheim, 1970, 1776.
- 46 Menahan, L.A. and O. Wieland, 1969.
The role of endogenous lipid in gluconeogenesis and ketogenesis of
perfused rat liver.
Eur. J. Biochem., 9, 182.
- 47 Morales, M.F. and R.E. Smith, 1945.
A note on the physiological arrangement of tissues.
Bull. Math. Biophys., 7, 47.

- 25 Hamilton, W.F., Moore, J.W., Kinsman, J.M. and R.G. Spurling, 1928.
Simultaneous determination of the greater and lesser circulation time,
of the mean velocity of blood flow through the heart and lungs, of the
cardiac output and an approximation of the amount of blood actively
circulating in the heart and lungs.
Amer. J. Physiol., 85, 377.
- 26 Hausamen, T.U., Helger, R., Rick, W. and W. Gross, 1967.
Optimal conditions for the determination of serum alkaline phosphatase
by the new kinetic method.
Clin. Chim., Acta, 15, 241.
- 27 Havel, R.J., Kane, J.P., Balasse, E.O., Segel, N. and L.V. Basso, 1970.
Splanchnic metabolism of free fatty acids and production of very low
density lipoproteins in normotriglyceridemic and hypertriglyceridemic
humans.
J. Clin. Invest., 49, 2017.
- 28 Hohorst, H.J., 1970.
L - (+) - Lactat.
in: Bergmeyer, H.U., Methoden der enzymatischen Analyse, Band II,
Verlag Chemie, Weinheim, 1970, 1425.
- 29 Hultman, E. and L.H. Nilsson, 1971.
Liver glycogen in man
in: Pernow, B. and Saltin, B., Muscle Metabolism During Exercise,
Plenum Press, New York, 1971, 143.
- 30 Karetzky, M.S. and S.M. Cain, 1969.
Oxygen uptake stimulation following Na-(+)-lactate infusion in
anesthetized dogs.
Amer. J. Physiol., 216, 1486.
- 31 Karmen, A., 1955.
Transaminase activity in human blood.
J. Clin. Invest., 34, 126.
- 32 Kety, S., 1951.
The theory and applications of the exchange of inert gas at the
lungs and tissues.
Pharmacol. Rev., 3, 1.
- 33 Kohn, J., 1964.
Zur Technik der Celluloseazetat- Elektrophorese.
Ärztl. Laborat., 10, 233.
- 34 Kramer, K., Driessen, G. and H. Brechtelsbauer, 1971.
Lactate elimination and O₂-consumption of the liver in narcotized dogs.
Pflügers Arch., 330, 195.
- 35 Krebs, H.A., Freedland, R.A., Hems, R. and M. Stubbs, 1969.
Inhibition of hepatic gluconeogenesis by ethanol.
Biochem. J., 112, 117.

- 36 Kreisberg, R.A., 1968.
Glucose metabolism in normal and obese subjects.
Effect of phenformin.
Diabetes, 17, 481.
- 37 Kreisberg, R.A., Pennington, L.F. and B.R. Boshell, 1970
Lactate turnover and gluconeogenesis in normal and obese humans.
Diabetes, 19, 53.
- 38 Kreisberg, R.A., Siegal, A.M. and W.C. Owen, 1971.
Hyperlactic acidemia in man: ethanol-phenformin synergism.
Diabetes, 20, Suppl. 1, 324.
- 39 Kreyszig, E., 1967.
Statistische Methoden und ihre Anwendungen.
Verlag Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen, 1967.
- 40 Lundsgaard, E., 1938.
Metabolism of the aerobic working muscle.
Bull. Johns Hopkins Hosp., 63, 15.
- 41 Madison, L.L., Combes, B., Reuben, A. and W. Strickland, 1960.
The physiological significance of the secretion of endogenous insulin
into the portal circulation III. Evidence for a direct immediate
effect of insulin on the balance of glucose across the liver.
J. Clin. Invest., 39, 507.
- 42 Mayes, P.A. and J.M. Felts, 1967.
Regulation of fat metabolism in the liver.
Nature (London), 215, 716.
- 43 McGarry, J.D. and D.W. Forster, 1971.
The regulation of ketogenesis from octanoic acid. The role of the
tricarboxylic acid cycle and fatty acid synthesis.
J. Biol. Chem., 246, 1149.
- 44 McGarry, J.D. and D.W. Forster, 1972.
Regulation of ketogenesis and clinical aspects of the ketotic state.
Metabolism, 21, 421.
- 45 Mellanby, J. und D.H. Williamson, 1970.
Acetacetat.
in: Bergmeyer, H.U.,
Methoden der enzymatischen Analyse, Band II, Verlag Chemie,
Weinheim, 1970, 1776.
- 46 Menahan, L.A. and O. Wieland, 1969.
The role of endogenous lipid in gluconeogenesis and ketogenesis of
perfused rat liver.
Eur. J. Biochem., 9, 182.
- 47 Morales, M.F. and R.E. Smith, 1945.
A note on the physiological arrangement of tissues.
Bull. Math. Biophys., 7, 47.

- 48 Myers, J.D., 1950.
Net splanchnic glucose production in normal man and in various disease states.
J. Clin. Invest., 29, 1421.
- 49 Owen, O.E., Felig, P., Morgan, A.P., Wahren, J. and G.F.Cahill, jr., 1969.
Liver and kidney metabolism during prolonged starvation.
J. Clin. Invest., 48, 574.
- 50 Reichmann, S., Davis, W.D., Storaasli, J.P. and R.Gorlin, 1958.
Measurement of hepatic blood flow by indicator dilution techniques.
J. Clin. Invest., 37, 1848.
- 51 Rudermann, W.B., Toews, L.T. and E.Shafrir, 1969.
Role of free fatty acids in glucose homeostasis.
Arch. Int. Med., 123.
- 52 Sambhi, M.P., 1966.
Hepatic Vein Catheterization
in Zimmermann, H.A., Intravascular Catheterization
C.C. Thomas - Publisher, Springfield, 1966, 1024.
- 53 Schmidt, E. and F.W. Schmidt, 1963.
Enzymbestimmungen im Serum bei Leber-Erkrankungen.
Funktions-Muster als Hilfsmittel der Diagnose.
Enzym. Biol. Clin., 3, 1.
- 54 Scholtholt, J., 1970.
Das Verhalten der Durchblutung der Leber bei Steigerung des Sauerstoffverbrauches der Leber.
Pflügers Archiv, 318, 202.
- 55 Scholz, R. und Th. Bücher, 1966.
Hemoglobin-free perfusion of rat liver.
In: Chance, B., Estabrook, R.W. and J.R. Williamson,
Control of Energy Metabolism, Academic Press, New York, 1966, 393.
- 56 Scholz, R., Zehner, J. und Th. Bücher, 1966.
Gluconeogenese in der hämoglobinfrei perfundierten Rattenleber.
Acta Hepato-splenologica, 13, 376.
- 57 Scrutton, M.C. and M.F. Utter, 1968.
The regulation of glycolysis and glukoneogenesis in animal tissues.
Ann. Rev. Biochem. 37, 249.
- 58 Seldinger, S.I., 1953.
Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography.
A new technic.
Acta Radiol., 39, 368.
- 59 Seubert, W., 1969.
Stoffwechsel der Kohlenhydrate: Die Gluconeogenese.
In E.F. Pfeiffer, Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. I,
Lehmanns Verlag, München, 1969, 314.

- 60 Söling, H.D., Willms, B., Kleineke, J. and M. Gehlhoff, 1970.
Regulation of gluconeogenesis in the guinea pig liver.
Eur. J. Biochem., 16, 289.
- 61 Taylor, N.J. and J.D. Myers, 1956.
Occlusive hepatic-venous catheterization in the study of the normal liver,
cirrhosis of the liver and non-cirrhotic portal hypertension.
Circulation, 13, 368.
- 62 Tygstrup, N., Winkler, K. and F. Lundquist, 1964.
The mechanism of the fructose effect on the ethanol metabolism
of the human liver.
J.Clin. Invest., 44, 817.
- 63 Wahren, J., Felig, P., Alborg, S. and E. Johrfeld, 1971.
Glucose metabolism during leg exercise in man.
J. Clin. Invest., 50, 209.
- 64 Wahren, J., Felig, P., Cerasi, E. and R. Luft, 1972.
Splanchnic and peripheral glucose and amino acid metabolism in
diabetes mellitus.
J. Clin. Invest., 51, 1870.
- 65 Warren, J.V. and E.S. Brannon, 1944.
Method of obtaining blood samples directly from hepatic vein in man.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 55, 144.
- 66 Watson, D., 1960.
A simple method for the determination of serum cholesterol.
Clin. Chim. Acta, 5, 637.
- 67 Williamson, D.H., 1970.
L-Alanin.
In Bergmeyer, H.U., Methoden der enzymatischen Analyse, Bd. II,
Verlag Chemie, Weinheim, 1970, 1634.
- 68 Williamson, D.H. und J. Mellanby, 1970.
 β -Hydroxybutyrat.
In Bergmeyer, H.U., Methoden der enzymatischen Analyse, Bd. II,
Verlag Chemie, Weinheim, 1970, 1772.
- 69 Williamson, J.R., Jakob, Q. and R. Scholz, 1971.
Energy cost of gluconeogenesis in rat liver.
Metabolism, 20, 13.
- 70 Wroblewski, F., 1956.
Serum glutamic pyruvic transaminase in cardiac and hepatic disease.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91, 569.
- 71 Zierler, K.L., 1961.
Theory of the use of arteriovenous concentration differences for
measuring metabolism in steady and non-steady states.
J. Clin. Invest., 40, 2111.
- 72 Zimmermann, H.A., 1966.
Intravascular catheterization.
C.C. Thomas-Publisher, Springfield, 1966.

L E B E N S L A U F

Am 14. Mai 1946 wurde ich als Sohn des Arztes, Dr. med. Karl Bogner und dessen Ehefrau Thea, geb. Birkert, in München geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Percha, Kreis Starnberg, wechselte ich auf das neusprachliche Gymnasium Starnberg über. Dort legte ich 1966 die Reifeprüfung ab. Nach einem Semester Chemie, belegte ich im SS 1967 die Fachrichtung Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität München.

Im Jahr 1973 beendete ich das Medizinstudium mit der ärztlichen Prüfung, in welcher ich die Note "gut" erhielt.

Vom 15. Dezember 1973 bis 31. Dezember 1974 leistete ich meine Medizinalassistentenzeit an der Privatklinik Josefinum und am Krankenhaus München Schwabing ab.

